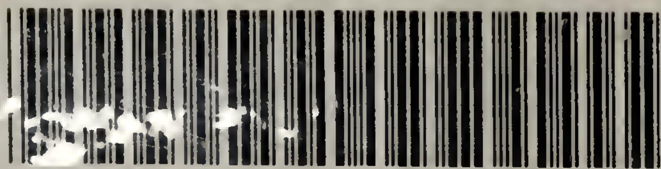
A. BIEDL

INNERE SEKRETION


To work hard
means to be successful
EX LIBRIS
HERMAN SCHWARZ


22101621358

INNERE SEKRETION.

IHRE PHYSIOLOGISCHEN GRUNDLAGEN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE PATHOLOGIE.

Von

PROF. DR. ARTUR BIEDL,

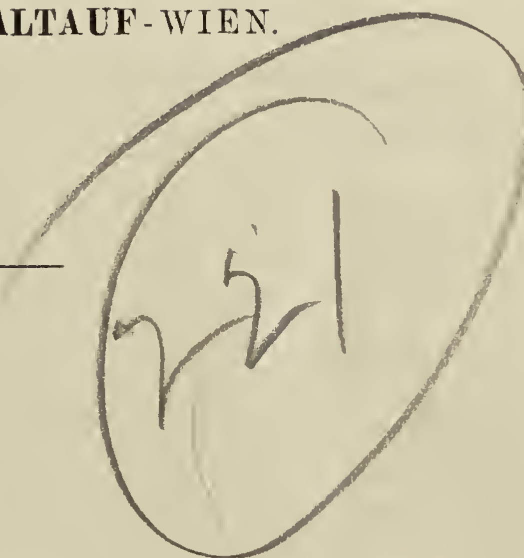
WIEN.

MIT EINEM VORWORT

VON

HOFRAT PROF. DR. **R. PALTAUF**-WIEN.





URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN
N., FRIEDRICHSTRASSE 105b

WIEN
I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1910.


WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

Vorwort.

Die zunehmende Kenntnis der inneren Sekretion hat unser Wissen über die feineren Vorgänge im tierischen Organismus und die Beeinflussung von Organtätigkeiten ganz wesentlich erweitert und vertieft; neue Zellstrukturen, selbst bis dahin unbekannte Organe, die Funktionen längst bekannter, aber in ihrer Tätigkeit rätselhafter Organgebilde wie der Drüsen ohne Ausführungsgang wurden entdeckt und vor allem wurde der Umfang der chemischen Vorgänge im gesunden und kranken Organismus richtig bewertet, für die Wechselwirkung von Organtätigkeiten durch chemische, bald fördernde, bald hemmende Zellprodukte positive Beweise gefunden. An die Stelle der in ihrem Wesen doch immer unklar gebliebenen nervösen Reize, Reflexe u. dgl., die fernliegende Organe beeinflussen sollten, treten chemische Stoffe resp. der Ausfall ihrer Beeinflussung. Bekanntlich führte die erste aus der Klinik und durch das Experiment gleich fest fundierte Tatsache der schweren Folgen nach Exstirpation des Schilddrüsenapparates zu einem vehementen Kampfe mit einem hervorragenden Physiologen, der nur Folgen von Nervenverletzungen und der Operation sehen wollte. Die Gewalt der Tatsachen hat gegen ihn entschieden.

Die Pathologie gewann neue Gesichtspunkte für Krankheitsursachen, namentlich für eine Gruppe krankhafter Zustände, deren völlig dunkle Ätiologie mit der Bezeichnung von „Konstitutionskrankheiten" verdeckt wurde; *Kundrat* prägte seiner Zeit den Ausdruck „Vegetationsstörungen", und nicht selten sind es auch solche, den ganzen Organismus in Wachstum und Ernährung verändernde Störungen, bei denen Habitus, Temperament, Psyche und Intellekt, die ganze Individualität verändert wird, so daß derartige in ihrer „Vegetation" gestörte Individuen fast eine Art pathologischer Rasse darstellen, indem eines dem anderen ähnelt und sich vom allgemeinen Typus normaler Individuen förmlich abheben.

Die Pathologie gewann ferner positive Beweise für die Existenz bioplastischer Wachstumsreize und Hemmungen, die den eine Zeitlang fast negierten formativen Reizen *Virchows* entsprachen;

so erlitt die fast ausschließlich mechanische Vorstellung von pathologischen Wachstumsvorgängen einen argen Stoß und allmählich wurde auch auf anderen Gebieten der formativen Reizwirkung chemischer Substanzen Rechnung getragen.

Bedeutungsvoll ist ferner neben der Tatsache solcher Korrelationsorgane überhaupt die Erkenntnis ihrer Überfunktion, wie eine solche bei den innersekretorischen Organen allem Anscheine nach spontan, allerdings unter Hypertrophie oder tumorartigen Gewebswucherungen auftritt, während wir sonst nur die Fixation dauernder, funktioneller Reize und Ansprüche als Ursache für Organhypertrophien kennen. Wohl werden diese innersekretorischen Hypersekretionen auch als Dystrophien bezeichnet, jedoch fehlt ein Beweis für eine qualitative Abänderung des Gewebsproduktes, im Gegenteil die einfache Reduktion des Drüsenparenchyms oder des Tumors behebt die Störung. Allerdings bleibt die Annahme eines unbekannten Reizes offen, dann sollte aber die dadurch bedingte Mehrleistung eben nur zu seiner Paralysation ausreichen, ausgenommen wir hätten in der Hypersekretion nur ein komitierendes, schädigendes Moment analog z.B. wie die Blutdrucksteigerung bei Hypertrophie des linken Ventrikels der Nephritiker vor uns. Dabei könnte man aber auch zur Annahme kommen, daß es für diese Organe bioplastische Reize im Gewebe gäbe, die denen der autonomen Tumoren fast nahe stünden. Auffallend ist gewiß die bei dieser Gelegenheit auch zu erwähnende Tatsache, daß man bei ausgesprochenen Neoplasien der innersekretorischen Organe, bei Karzinomen (der Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas), bei Tumoren der Nebenniere, ja selbst des Hodens die Folgen einer Übersekretion beobachtet hat, welche bei eventueller Exstirpation verschwanden, daß also die Tumorzellen nach spezifisch sezernierten, wofür wir früher nur wenige unzweifelhafte morphologische Beweise hatten (Kolloid in Schilddrüsencarcinomen, Gallenproduktion in Leberadenokarzinomen).

Auch die medizinische Wissenschaft als Heilkunde gewann durch die Erforschung der inneren Sekretion beträchtliche Fortschritte. Zunächst darf nicht verschwiegen werden, wie sehr die menschliche Pathologie, die Klinik, dabei nicht nur anregend, sondern vielfach bestimmend eingegriffen hat. Die Aufstellung des Morb. Addisonii, des Myxödems, der Cachexia thyreopriva, der Akromegalie und der Dystrophia adiposo-genitalis bei Hypophysenaffektionen, der zuletzt bekannt gewordenen pinealen Störungen bildeten sozusagen Merksteine und gleichzeitig Wegweiser für die experimentelle Forschung. Zweifellos hat die Diagnostik einschlägiger Krankheitsbilder, die operative Chirurgie nicht

minder, eine reale Basis gewonnen, aber auch die innere Therapie hat neue Heilfaktoren kennen gelernt. Ich meine dabei nicht die Auswüchse einer blinden Organotherapie, die wie die modernisierte Form aus der Zeit medizinischen Aberglaubens stammender mysteriöser Tränklein anmutet, zu deren Bereitung man verschiedene Organe von Tieren verwendete, sondern die durch Experiment und Klinik berechtigte Substitutionstherapie, resp. ihre Modifikationen.

Die aussichtsvolle Bekämpfung des Kretinismus, die auf der neu gewonnenen ätiologischen Basis inauguriert wurde, könnte sogar mit der erfolgreichen modernen Bekämpfung mancher Infektionskrankheit in Analogie gebracht werden.

Trotz der großen Fortschritte bleiben noch viele wichtige Probleme ungeklärt; meist sind sowohl die Sekretionsprodukte unbekannt, als die Art ihrer Sekretion, ihrer Einwirkung; denn wenn auch im Adrenalsystem diese Fragen als ziemlich gelöst betrachtet werden können, so gestattet dies doch keinerlei Analogieschlüsse.

Wertvoll ist es für die Forschung, daß die Klinik nicht selten Beobachtungen vom Werte eines Experimentes am Menschen liefert, so daß hier die theoretisch-experimentelle Forschung mit der Klinik häufig Hand in Hand geht. Beiderseits hat auch die hochentwickelte chirurgische Technik zum Fortschritt wesentlich beigetragen und es dürfte nicht zu weit gegangen sein, gerade den der letzten 20 Jahre mit derselben in einen Zusammenhang zu bringen.

So liegt es bereits in der Natur und im Umfang des Gebietes, auch im Reiz der Neuheit des Themas, daß sich zahlreiche Forscher in allen Ländern, Kliniker, Physiologen und Pathologen, Morphologen, Biologen und Chemiker an der Lösung der Fragen beteiligten; zieht man noch die häufig recht komplizierten Verhältnisse in Betracht, die zu zahlreichen Widersprüchen und Kontroversen Veranlassung geben, die Verschiedenheit der jeweils angewandten Untersuchungsmethoden etc., so darf es nicht wundernehmen, daß der einschlägigen Arbeiten geradezu eine Legion geworden ist. Wohl existieren Sammelreferate, auch Abhandlungen über einzelne Organe oder Probleme, eine zusammenhängende umfassende Behandlung der gesamten „inneren Sekretion“ fehlt jedoch noch. So ist es schon von diesem Gesichtspunkte aus zu begrüßen, daß sich ein berufener Autor fand, der sich der großen Aufgabe unterzog, eine Gesamtdarstellung der inneren Sekretion, in ihren physiologischen Grundlagen und ihrer Bedeutung für die Pathologie zu liefern.

Prof. *A. Biedl* hat seit Jahren an diesem Forschungsgebiete regen, aktiven Anteil genommen und sich bei der Lösung der

verschiedensten Probleme, bei jedem der in Frage kommenden Organe selbst beteiligt (Schilddrüse und Epithelkörper, verschiedene und wichtige Untersuchungen bezüglich der Nebenniere, der Interrenalkörper bei den Fischen etc., Pankreas, Hypophyse etc.) und hat vor mehreren Jahren bereits die wichtigsten Ergebnisse der Forschung mit eigenen Versuchsresultaten in einer kleinen Broschüre zusammengefaßt.

Seitdem haben sich unsere Kenntnisse neuerdings vermehrt. So erscheint daher der Zeitpunkt für eine monographische Zusammenfassung der Gesamtmaterie auch insoferne glücklich gewählt, als in mehreren Abschnitten festgelegte Tatsachen und geklärte Anschauungen bestehen, wie bezüglich des Schilddrüsenapparates, der Nebennieren, speziell des Adrenalsystems; auch bei einzelnen Fragen der innersekretorischen Leistungen des Genitalapparates haben sich prinzipiell wichtige Klärungen vollzogen.

Nach einem „Allgemeinen Teil“, welcher der Geschichte, den Erkenntnisquellen und der Methodik, Definition und Abgrenzung des Begriffes, Einteilung der inneren Sekretion, den Hormonen und ihrer Wirkungsweise gewidmet ist, werden im „speziellen Teile“ zuerst die sogenannten Blutdrüsen, die Organe der inneren Sekretion κατ' ἐξοχήν abgehandelt als: die Organe des Schilddrüsenapparates, die Glandula Thymus, die beiden Nebennierensysteme (Interrenal- und Adrenalsystem), anhangsweise Carotis- und Steißdrüse, endlich die Hypophysis, anhangsweise die Zirbeldrüse; dann folgt die Behandlung der neben einer anderen spezifischen Funktion leistenden auch innersekretorischen Organe, wie der Keimdrüsen und gewisser Gewebe des Sexualapparates, des Pankreas, und schließlich wird auch die innersekretorische Tätigkeit der Darm- und Magenschleimhaut und der Niere besprochen.

Die Behandlung der einzelnen Organe enthält durchwegs die Anführung der Entwicklungsgeschichte, der vergleichenden und menschlichen Anatomie, die Physiologie, den Chemismus, die verschiedenen Beziehungen zur Pathologie etc. eventuell die sich ergebenden therapeutischen Maßnahmen von sich jeweils ergebenden Gesichtspunkten. Die Einleitung entwickelt den Wechsel der Auffassung zwischen der früheren Vorstellung einer nervösen Korrelation der Organe und einer humoralen, die jetzt als durch innersekretorische Vorgänge vermittelt sich erweist; der Wandel der Anschauungen wird mit dem Satze präzisiert: „Früher galt

jede Organkorrelation für nervös, heute werden sogar die nervösen Beziehungen als chemisch vermittelte betrachtet.“ Dabei findet eine Definition der innersekretorischen Vorgänge als Produktion chemischer Substanzen statt, die als Hormone jene Beeinflussung fernliegender Organe und Vegetationsvorgänge des Stoffwechsels etc. ausüben, für die früher nervös vermittelte Reize angenommen wurden oder positive Vorstellungen überhaupt fehlten. Dabei trägt die Abweisung solcher Vorstellungen, wie sie namentlich für den Ausfall innersekretorischer Organe entwickelt wurden, als von Autoantitoxikationen infolge mangelhafter Entgiftung unbekannter Stoffwechselgifte durch die fehlenden Organsekrete wesentlich zur Klärung bei, indem auch bei der speziellen Bearbeitung der innersekretorische Vorgang, respektive sein Ausfall, die gestörte Korrelation, der Antagonismus oder das Überwiegen anderer innersekretorischen Prozesse hervorgehoben werden.

In der gesamten Darstellung ist neben der Beherrschung der immensen Literatur, welche eine stete Sichtung von Körner und Spreu verlangt, wobei aber auch kein Korn der Wahrheit vernachlässigt wird, die logische Schärfe in der Beurteilung der Resultate respektive Beobachtungen, die Übersichtlichkeit der Schlußfolgerungen hervorzuheben, nicht minder das freimütige Anerkennen bestehender Widersprüche oder der Schwierigkeit eine Einigung zu schaffen. Der Verfasser ist bekanntlich kein Freund von aus sanguinischer Selbsttäuschung entstandenen oder gar aus ungenügenden oder zweifelhaften Beobachtungen aufgebauten, wenn auch scheinbar „geistreichen“ Hypothesen, die doch meist kurzlebig, wie sie geboren, auch ihre Berechtigung verloren haben. Und in der Tat! es gibt nicht bald noch ein Gebiet in der Pathologie, in welchem es so notwendig ist, daß ein kritischer, den Gegenstand beherrschender Geist sich damit befaßte und die Säuberung vornahm.

Tabellarische Zusammenstellungen fördern die Übersicht und lassen Gegensätze grell hervortreten, z. B. Cachexia strumipriva und Morb. Basedowii, die menschlichen Krankheitsbilder bei der Störung der Schilddrüsen- oder der Epithelkörperfunktion.

Eine besonders umfassende, detaillierte Darstellung, in welche wohl alles Zugehörige aufgenommen erscheint, haben die Nebennieren erfahren; hier seien besonders die Kapitel „Vergleichende Anatomie der Nebennierensysteme“ mit einer Übersichtstabelle, „Die physiologische Wirkung des Adrenalins“, zu deren besseren Verständnis eine Übersicht des „vegetativen Nervensystems“ eingeschaltet ist, „Die Funktion des Adrenalsystems“, „Das Interrenalsystem“ und „Die Chemie der Nebenniere mit Ausschluß des Adre-

nalins“, sowie der allerdings abgelehnte Versuch einer Auffassung der Nebenniere der Säugetiere als ein Organ besonders hervorgehoben. Diese Bearbeitung stellt eine Monographie für sich vor, sie umfaßt ohne Literatur 180 Druckseiten.

Eine sehr ausführliche Darstellung erfuhr entsprechend dem Umfang des Kapitels trotz konziser Fassung die innersekretorische Tätigkeit der Keimdrüsen und anderer mit der Generation in Zusammenhang stehender Gewebe, wobei die gerade in der Diskussion der letzten Jahre stehenden Fragen bezüglich Menstruation, Graviditätsveränderung der Brustdrüse etc. eingehend und kritisch behandelt werden.

Nicht minder eingehend — entsprechend der großen Literatur — ist der Pankreasdiabetes bearbeitet; die experimentelle Seite wie die Stoffwechselstörung, die Histologie der innersekretorischen Gewebselemente, ihr Verhalten in der menschlichen Pathologie und endlich seine Theorie. Daran schließen sich noch kurze Besprechungen der innersekretorischen Tätigkeit des Magen-Darmkanales und der Niere; für die Annahme einer solchen bei letzterer findet der Autor keine zwingenden Beweise.

Es darf nicht wundern, daß auf diese Weise das Werk auf über 400 Seiten angewachsen ist, denen noch 8 Druckbogen Literaturverzeichnis folgen.

Möchte der Autor für die große Mühe und Arbeit nicht nur Anerkennung in einer günstigen Aufnahme des Werkes finden, sondern auch jene Genugtuung des Forschers erfahren, daß dasselbe in seiner kritischen Behandlung des Gegenstandes auf die weitere Forschung richtunggebenden Einfluß nehme!

Das Werk ist durchaus nicht ausschließlich für die wissenschaftlichen Kreise berechnet; schon der vorgeschrittene Studierende der Medizin wird in demselben feste Grundlagen neben Schulung für das Studium so komplexer Fragen finden, und dem gebildeten praktischen Arzte wird die zusammenfassende Darstellung willkommen sein, sowohl für die Diagnose einschlägiger Krankheitsbilder, als zur sicheren Orientierung bezüglich der in Frage kommenden Heilfaktoren, namentlich auch der Organotherapie gegenüber ihren Auswüchsen, denen Arzt und Publikum ausgeliefert sind.

Aussee, im August 1910.

Prof. Rich. Paltauf.

Inhaltsverzeichnis.

I. Allgemeiner Teil.

II. Spezieller Teil.

Druckfehler:

S. 206, Zeile 16 von oben statt: Nebennierennerven: Nebennierenvenen.

I. Allgemeiner Teil.

Geschichtliche Einleitung.

Die Wechselwirkungen der Teile im Tierkörper, die aneinander angepaßte und gemeinsame Tätigkeit der verschiedenen Organe war unter der Bezeichnung Consensus partium eine aus den Erfahrungen der Naturforscher und Ärzte längst erschlossene Annahme. Über die Art und Weise der Verknüpfung der einzelnen Funktionen, über den Mechanismus, welcher dieses Zusammenwirken der entfernten Teile vermittelt, bestanden allerdings ziemlich unklare Vorstellungen.

Erst auf einer hohen Erkenntnisstufe konnte dem logischen Postulate entsprochen werden, diese Vermittlerrolle nur solchen Einrichtungen des Organismus zuzuerkennen, welche sich einerseits in alle einzelnen Organe erstrecken und andrerseits in einer gemeinsamen Zentrale vereinigen. Das Nervensystem repräsentiert in vorzüglicher Weise einen solchen, die Korrelation der Körpertätigkeiten vermittelnden und kontrollierenden Mechanismus. Von den bis in die äußerste Peripherie vorgeschobenen Posten erhält das Zentrum auf dem Wege der zentripetalen Nerven stets Nachrichten und kann auf der anderen Seite durch seine zentrifugalen Bahnen wechselnde Impulse zu den verschiedenen Teilen aussenden. Als man vollends zum Teil schon im 17. Jahrhundert durch *Descartes*, dann aber am Anfange des 19. Jahrhunderts durch die Arbeiten des Wiener Physiologen *Prochaska* den sogenannten Reflexvorgang kennen gelernt hatte, schien das prompte und zweckentsprechende Eingreifen des Zentralnervensystems in die Regulation der Organfunktionen vollkommen sichergestellt.

Durch einen von der Peripherie anlangenden Bericht werden unter Vermittlung des Zentrums, aber ohne Beteiligung des Bewußtseins und des Willens entfernt gelegene Organe in Tätigkeit versetzt, doch nicht wahllos und ungeordnet, sondern den Bedürfnissen des Organismus und den Veränderungen in seiner äußeren Umgebung angepaßt. Auf die Beobachtung gestützt, daß die zum Teil in der Organisation des Nervensystems begründeten, angeborenen und zum Teil im Laufe des Lebens durch Übung erlernten Reflexe zur Regulierung der koordinierten Tätigkeit der mannigfachen Körperteile dienen, erlangte die Annahme des auf nervösem Wege vermittelten Consensus partium allgemeine Anerkennung.

Dieser Vorstellung huldigten auch die Ärzte, wenn sie am Krankenbette Störungen in der Harmonie der Organe wahrnahmen. Funktionsalterationen in den einzelnen Gebieten sollten eben quantitativ und qualitativ veränderte Reize liefern und auf nervös-reflektorischem Wege eine von der Norm abweichende Arbeit anderer Teile bedingen, verschiedene

krankhafte Symptome hervorrufen. So entstand die noch vor kurzem allgemein gültige und noch heute nicht völlig verlassene Lehre von den reflektorisch ausgelösten Krankheiten. So wurden — um ein Beispiel zu erwähnen — die seit Jahrhunderten schon bekannten Veränderungen, welche der Organismus durch den Ausfall der Funktionen der Keimdrüsen nach der Kastration oder im physiologisch eintretenden Klimakterium erleidet, nicht anders, als durch einen nervösen Reflex entstanden gedacht.

Doch wäre es durchaus verfehlt anzunehmen, daß diese in ihrer logischen Konzeption lückenlose und auf fortgeschrittene anatomisch-physiologische Kenntnisse aufgebaute Hypothese die von altersher geltende und alleinige war. Berücksichtigen wir die ganze biologische und allgemein-pathologische Anschauungsweise früherer Zeiten, so wird es uns nur natürlich erscheinen, daß vielfach neben und schon vor der **neuralen** auch eine **humorale Organkorrelation** angenommen wurde.

Schon in der uralten Volksmedizin waren therapeutische Maßnahmen enthalten und in der frühesten Periode der wissenschaftlichen Heilkunde tauchten solche Vorschläge auf, welche wir als Vorläufer der modernen Organotherapie betrachten können. Im Anschluß an *Hahnemanns* Homöopathie entwickelte sich, diese gewissermaßen übertrumpfend, eine Isopathie, welche gegen die verschiedensten Organkrankheiten des Menschen die entsprechenden gesunden Organe der Tiere als Heilmittel empfahl und zur Anwendung brachte, so gegen Lungenleiden Fuchslunge, gegen Leberkrankheit Wolfsleber, gegen Augenübel Ochsenaugen usw. Wenn auch die Vorstellungen, auf welche sich solche therapeutische Vorschläge gegründet haben, sicherlich äußerst unklare waren, so steht doch soviel fest, daß es durchaus im Geiste der Humoralpathologie lag, jedem einzelnen Organ einen Einfluß auf die Säftemischung und somit auch auf den ganzen Organismus zuzuschreiben.

Mit der Entdeckung des Kreislaufes ist ein neuer Weg kenntlich gemacht worden, auf welchem die verschiedenen Teile des Körpers sich miteinander in Beziehung setzen können. Und doch war in der Zeit der neueren Humoralpathologie, wo die veränderte Blutmischung ganz allgemein als Grundlage der Krankheiten betrachtet wurde, für den Consensus partium der Blutweg in verhältnismäßig spärlichem Ausmaße in Betracht gezogen worden. Es lag dies offenbar daran, daß nach den damaligen Vorstellungen die geänderte Blutmischung in erster Reihe durch äußere Einwirkungen und weiters durch die Retention der normalen Ausscheidungen zustande kommen sollte. So hat der von *Neuburger* entdeckte Vorläufer *Brown Séquards*, *Bordeu*, in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts die Erscheinungen nach der Entfernung der Sexualorgane und sonstige verschiedenartigste Affektionen auf den Wegfall oder Übermaß von Drüsenstoffen zurückgeführt. Man kannte eben nur die von den Drüsen gelieferten, normalen oder pathologischen Absonderungsprodukte, es fehlte aber jede Kenntnis von Stoffen, die in allen, also auch in den nicht direkt absondernden Organen gebildet werden und in das Blut gelangen können.

Einen wesentlichen Fortschritt bedeutete es, als *Johannes Müller* in seinem Lehrbuche der Physiologie die Sekretion, die Bildung einer spezifischen Substanz durch den Chemismus der Organe von der Exkretion oder Ausscheidung, dem Ortswechsel der bereits gebildeten Produkte scharf unterschied. Er kennt absondernde Zellen, absondernde Häute und sezernierende Drüsen. Unter den letzteren erwähnt er auch die als Gefäß-

knoten oder Blutgefäßdrüsen bezeichneten Organe, die Milz, die Schilddrüse, die Nebennieren, die Thymus und die Placenta.

J. Müller meint, daß diese Drüsen ohne Ausführungsgänge „einen plastischen Einfluß auf die in ihnen und durch sie zirkulierenden und in den allgemeinen Kreislauf zurückkehrenden Säfte ausüben; sie haben aber keine Beziehung auf ein Äußeres, wie die anderen Drüsen“.

Die Beziehungen einer echten Drüse auf ein „Inneres“, den Einfluß, welchen ein Organ auf dem Blutwege auf die Blutbeschaffenheit und auf den ganzen Organismus ausüben kann, konnte *A. A. Berthold*, Professor in Göttingen, im Jahre 1849 als Erster auf experimentellem Wege demonstrieren. Er entfernte bei Hähnen den Hoden von seinem gewöhnlichen Orte, verpflanzte ihn an eine andere Körperstelle und sah, daß die Hähne mit den transplantierten Hoden „in Ansehung der Stimme, des Fortpflanzungstriebes, der Kampflust, des Wachstumes der Kämme und Bartlappen „Männchen“ bleiben“. Er gelangte zu dem Schlusse, daß „der fragliche Consensus durch das produktive Verhältnis der Hoden, d. h. durch deren Einwirkung auf das Blut und dann durch entsprechende Einwirkung des Blutes auf den allgemeinen Organismus bedingt wird“. Das Vorhandensein einer „inneren Sekretion“ zum ersten Male bewiesen und ihre Bedeutung erkannt zu haben, ist somit das unbestreitbare Verdienst *Bertholds*.

Nachdem aber die Entdeckung *Bertholds* zu seiner Zeit keine Anerkennung fand — der Physiologe *Rudolf Wagner* konnte die Befunde nicht bestätigen —, wahrscheinlich sogar in weiteren Kreisen unbekannt blieb, wird gewöhnlich *Claude Bernard* als derjenige bezeichnet, welcher im Jahre 1855 zum ersten Male den Gedanken aussprach, daß nicht nur die Drüsen durch ihren Sekretionsprozeß, die sécrétion externe, durch welche dem Blute Substanzen entzogen werden, sondern alle Organe des Tierkörpers durch eine sécrétion interne, durch die Abgabe ihrer Produkte an das Blut die Blutbeschaffenheit bedingen beziehungsweise verändern können.

Cl. Bernard zeigte an der Leber, daß dieses Organ bei der Gallenbildung eine sécrétion externe, bei der Glykogenie, der Anhäufung des Glykogens und der Bildung des in die Blutbahn sich ergießenden Zuckers eine sécrétion interne aufweist. Er bemühte sich auch für die letztere Sekretion darzutun, daß sie unter dem Einfluß des Nervensystems steht.

Wir sehen also, daß die Beeinflußbarkeit der Blutmischung durch die spezifischen Produkte einzelner Organe bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts zur Genüge bekannt, ja daß schon zur selben Zeit die heutige Bezeichnung eingeführt war, doch wird fast allgemein die Entstehung der Lehre von der inneren Sekretion auf *Brown-Séquard* zurückgeführt mit der Begründung, daß er der Erste war, welcher in seinen Vorlesungen an der medizinischen Fakultät in Paris im Jahre 1869 den Gedanken geäußert hat, daß alle Drüsen, gleichgültig, ob sie Ausführungsgänge besitzen oder nicht, an das Blut nützliche oder notwendige Substanzen abgeben, deren Fehlen krankhafte Ausfallserscheinungen bedingen könne. Erst 20 Jahre später versuchte er es, seine Anschauungen experimentell zu begründen.

Als eigentliches Geburtsdatum der Lehre von der inneren Sekretion kann jene denkwürdige Sitzung der Pariser Société de Biologie vom 1. Juni 1889 angesehen werden, in welcher der damals 72jährige *Brown-Séquard* über Versuche berichtete, welche er zum Beweise der

Richtigkeit seiner Hypothese mit der subcutanen Injektion von Hodensaft am eigenen Leibe ausgeführt hatte. Er fand, daß nach und offenbar durch diese liquide testiculaire eine überraschende Zunahme seiner physischen Kraft und eine Steigerung der zerebralen Funktionen: Anregung des Appetits, Regelung der Darmtätigkeit und Zunahme der geistigen Leistungsfähigkeit eintrat. In dieser und einer zwei Wochen später erschienenen ergänzenden Publikation waren die tatsächlichen Grundlagen für die Lehre von der inneren Sekretion und zugleich die ersten Versuche eines neuen Heilverfahrens, der Organotherapie oder *Brown-Séquard*schen Methode, gegeben.

Um die Verdienste *Brown-Séquards* richtig zu werten, darf man aber nicht diese Methode allein und noch weniger die Auswüchse, welche sie gezeitigt hat und an denen allerdings *Brown-Séquard* selbst nicht ganz unbeteiligt war, in Betracht ziehen, sondern man muß anerkennen, daß er bemüht war, das Bestehen einer inneren Sekretion, als einer äußerst wichtigen chemischen Wechselwirkung der verschiedenen Organe experimentell nachzuweisen. Seine Lehre fand anfänglich nur in Frankreich und teilweise in England Beachtung, während die deutschen Physiologen und Ärzte sich ihr gegenüber sehr skeptisch verhielten. Doch darf nicht unerwähnt bleiben, daß *Hansemann* bald darauf einen ähnlichen Standpunkt vertrat insoferne, als er gleichfalls einen physiologischen Einfluß der Zellen der verschiedenen Organe auf einander annahm und diese funktionelle Abhängigkeit als Altruismus der Zellen bezeichnete. Mit der Aufstellung der Lehre von der inneren Sekretion hat *Brown-Séquard* der Physiologie ein neues fruchtbares Feld der Forschung eröffnet, das Verständnis vieler krankhaften Störungen angebahnt und die Wege einer rationellen, in manchen Fällen sicher wirksamen Therapie gewiesen.

Definition und Abgrenzung des Begriffes der inneren Sekretion.

Zweierlei Mechanismen sind es, welche bei der geordneten Tätigkeit des komplizierten Tierkörpers mitwirken. Neben der nervösen Verknüpfung, welche offenbar in erster Reihe zur rascheren Durchführung von Anpassungen dient, besteht eine **chemische Korrelation,** indem jedes Organ, jedes Gewebe und in letzter Reihe jede Zelle des Organismus durch den eigenen Chemismus, durch spezifische Sekretionsprodukte unter Vermittlung des zirkulierenden Blutes auf die übrigen Teile einen bestimmten Einfluß ausübt. Auf diese Weise wird die aneinander angepaßte Tätigkeit der Teile des Gesamtkörpers garantiert.

Die Stoffwechselprodukte der einzelnen Organe müssen allerdings nicht immer in die Blutbahn gelangen, die chemischen Boten müssen nicht immer den Blutweg betreten, um Nachrichten zu anderen Teilen zu überbringen. Wir wissen z. B., daß der auf die Oberfläche des Magens abgesonderte sauere Saft in regelmäßigen Intervallen einsetzende Öffnungen des Sphincter pylori veranlaßt oder daß der Darminhalt Bewegungen des Darmkanales auslöst. Wenn auch bei diesen Vorgängen noch ein nervöser Reflex angenommen werden kann, bei welchem allerdings die Sekrete der Magen- und Darmschleimhaut die Vermittlerrolle spielen, so ist bei der Bildung des sogenannten Sekretins ein klarer Fall von chemischer Wechselwirkung gegeben, welcher sich an einer inneren Oberfläche abspielt.

Der in das Duodenum eintretende sauere Magensaft, beziehungsweise Chymus erregt in den Epithelzellen der Darmschleimhaut die Produktion von Sekretin, welches dann auf dem Blutwege eine Absonderung von Pankreassaft, eine vermehrte Gallenbereitung in der Leber und die Bildung von Succus entericus in den Darmwanddrüsen hervorruft. *Bayliss* und *Starling,* welche die zuletzt geschilderten Prozesse näher studiert haben, haben für solche physiologische Stoffe, welche als chemische Boten, als Vermittler zwischen den verschiedenen Körperteilen tätig sind, den Namen **„Hormon“** (von ὁρμάω = erwecken oder erregen) vorgeschlagen. Diese Bezeichnung ist allgemein angenommen.

Man könnte weiterhin alle Organe, welche nachgewiesenermaßen solche, die Funktionen entfernter Teile anregende oder überhaupt beeinflussende Stoffe liefern, als hormonbildende Organe bezeichnen. *Schiefferdecker* macht den Vorschlag, sie Beeinflussungsorgane, abgekürzt B-Organe zu benennen. Gebräuchlicher ist die Bezeichnung innersekretorische Organe. Zu einer schärferen Abgrenzung des Begriffes muß aber zunächst betont werden, daß nicht jede durch ein Organ erzeugte Änderung der Blutmischung, nicht jede metakerastische Organtätigkeit als innere Sekretion aufzufassen ist, sondern nur die Produktion chemischer Substanzen. Jene Organe, welche beispielsweise als Bildungsstätten der morphotischen Elemente des Blutes bekannt sind, wie die Milz, die Lymphdrüsen und das Knochenmark, können, soweit sie durch Abgabe neuer Formelemente die Blutbeschaffenheit verändern, nicht als innersekretorische Organe betrachtet werden.

Wir sind zwar über die Form, in welcher die echten inneren Sekrete, die Hormone, in den einzelnen Fällen in die Blutbahn gelangen, nur sehr mangelhaft unterrichtet, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß ein Hormon als morphologischer Blutbestandteil oder zumindest an einen solchen geknüpft seinen Weg betritt. Doch müssen wir vorerst noch daran festhalten, daß die zelligen Elemente des Blutes zwar als solche eine innere Sekretion besitzen, doch nicht selbst als innere Sekrete betrachtet werden können.

Die innere Sekretion umfaßt nur die im Organstoffwechsel entstandenen chemischen Substanzen. Die Berechtigung dieser Bezeichnung in dem geschilderten Umfange wird jedoch auch, und zwar von Seite der Morphologen, bestritten.

Wenn auch zugegeben wird, daß die Verarbeitung von aus dem Blute stammenden Substanzen und die Abgabe der Umwandlungsprodukte an das Blut eine allgemeine Eigenschaft aller lebenden Gewebe bildet, so wird doch vom morphologischen Standpunkte nur bestimmten Geweben eine echte sekretorische Tätigkeit zuerkannt. Nur solche Gewebe, welche besonders differenzierte Zellen, die sich histologisch als Epithelzellen präsentieren, sei es einzeln, sei es zu geschlossenen Verbänden vereinigt, enthalten, können nach dieser Auffassung wirklich sezernieren. Nicht der Besitz eines eigenen Ausführungsganges, wie ehemals, sondern nur der Aufbau aus epithelialen Elementen charakterisiert eine sezernierende Drüse. Fehlt der Ausführungsgang, ist aber die epitheliale Struktur vorhanden, dann, aber nur dann kann von einer Drüse mit innerer Sekretion gesprochen werden. Zu den letzteren Organen wären demnach die Schilddrüse, die Beischilddrüsen, die Nebenniere nur mit ihrem epithelialen Rindenanteil, die Hypo-

physe in ihrem drüsigen Abschnitt, die intertubulären Zellhaufen des Pankreas zu rechnen. Andere Gewebe, wie z. B. die sogenannte Carotisdrüse, die Marksubstanz der Nebenniere und das chromaffine Gewebe im allgemeinen würden nicht in diese Gruppe gehören.

An dem letztgenannten Beispiele zeigt es sich aber klar, daß eine solche Einschränkung des Begriffes der inneren Sekretion durch morphotisch-genetische Gesichtspunkte nicht genügend begründet ist und zur Aufklärung der Frage nicht beiträgt. Denn gerade hier haben wir ein Gewebe vor uns, dessen innere Sekretion unzweifelhaft festgestellt ist, bei welchem wir das Sekretionsprodukt chemisch rein in den Händen haben und doch kann das chromaffine, Adrenalin sezernierende Gewebe weder genetisch noch morphologisch als Epithel- oder Drüsengewebe gelten. Wollte man übrigens nur bei der Tätigkeit echter Drüsen, gleichviel ob sie Ausführungsgänge besitzen oder nicht, von einer Sekretion und dann je nach der Richtung, welche das Sekretionsprodukt einschlägt, von einer externen und internen Sekretion sprechen, dann müßte man alle Drüsen als mehrflächige ansehen und weiterhin den Nachweis erbringen, daß beide Arten von Sekretion an dasselbe morphologische Substrat der Drüsenzelle gebunden sind. Nach den vorliegenden Erfahrungen scheint eine solche Annahme nicht für alle Fälle zuzutreffen. Für die männlichen Keimdrüsen ist es beispielsweise sehr wahrscheinlich, daß ihre innere Sekretion nicht von den spermaabsondernden Elementen, sondern von dem interstitiellen Gewebe besorgt wird.

Vom physiologischen Standpunkte müssen wir annehmen, daß alle Organe außer den ihrer Struktur nach ihnen zukommenden besonderen Leistungen und in weitem Außmaße unabhängig von ihrer Struktur eine spezifisch produktive Tätigkeit entfalten, eine innere Sekretion besitzen. Wenn für diese *Schiefferdecker* die Bezeichnung „spezifische innere Abscheidung oder Ausscheidung“ vorschlägt, so ist dies im Grunde genommen nur eine Verdeutschung des Wortes Sekretion. Wir können den eingebürgerten Namen „innere Sekretion“ um so mehr beibehalten, als damit zugleich die durch die historische Entwicklung der Lehre begründete Vorstellung verknüpft ist, daß die spezifischen inneren Sekrete als physiologische Hormone für die Tätigkeit anderer Teile und für den Gesamtorganismus von Bedeutung sind, daß sie die chemischen Korrelationen vermitteln.

Eine große Gruppe von chemischen Anpassungen des Körpers werden allerdings aus der Lehre der inneren Sekretion auszuschließen sein, nämlich alle jene, welche dann in Erscheinung treten, wenn Arzneimittel oder Giftsubstanzen von außen in den Organismus gelangen. Die Forschungen der letzten Dezennien haben uns eine kaum übersehbare Reihe von chemischen Wechselwirkungen kennen gelehrt, welche der Tierkörper den Krankheitserregern und ihren giftigen Produkten, aber auch sonstigen Giften gegenüber als Kampf- und Schutzmittel in Aktion setzt. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß den Entgiftungsprozessen und der Antikörperbildung eine Modifikation der chemischen Tätigkeit der Gewebe zugrunde liegt, daß hierbei eine innere Sekretion der Zellen die wichtigste Rolle spielt. Doch müssen wir schon aus praktischen Gründen der Zweckmäßigkeit die Erörterung der inneren Sekretion auf solche chemische Korrelationen beschränken, welche ohne das Hinzutreten äußerer Agentien ausschließlich zwischen den einzelnen Körperteilen zustande kommen.

Eine solche Abgrenzung kann naturgemäß niemals scharf durchgeführt werden, nachdem doch die Organismen niemals für sich isoliert bestehen können und stets mit ihrer äußeren Umgebung in Beziehung treten müssen. Mit der Nahrung gelangen bereits fremde Stoffe in den Körper, werden im Darmkanal durch die reiche Bakterienflora und durch die Verdauungsfermente so verändert, daß schon hier giftige Zersetzungsprodukte entstehen, die dann in die Blutbahn gelangen. Die bei dem Abbau der Nahrungsstoffe, insbesondere des Eiweißes, gebildeten intermediären Giftsubstanzen werden durch die innersekretorische Tätigkeit mancher Organe, vor allem der Leber, unschädlich gemacht. Es ist nur Sache der Übereinkunft und somit einigermaßen willkürlich, wenn diese Entgiftungsprozesse als Maßnahmen des Organismus gegen Autointoxikationen noch in das Gebiet der inneren Sekretion einbezogen werden, während beispielsweise die ganz analoge entgiftende Tätigkeit der Leber gegenüber den sogenannten exogenen Giften nicht mehr hinzugerechnet wird.

Einteilung der inneren Sekretion.

Versuchen wir nun in dem dermaßen abgegrenzten Gebiete der inneren Sekretion eine nähere Einteilung. In Anlehnung an die alte von *Berzelius* inaugurierte Einteilung der echten Drüsensekretion in eine rekrementielle und eine exkrementielle wird auch bei der inneren Sekretion — wenigstens heute noch — eine ähnliche Zweiteilung vorgenommen. Bei dem heutigen Stande der Kenntnisse glaubt man unter dem Begriffe der inneren Sekretion zweierlei subsumieren zu müssen. Erstens eine positive rekrementielle Sekretion, die Produktion von Hormonen, und zweitens eine zuweilen auch als negative Sekretion bezeichnete Tätigkeit der Organe, welche die Entfernung beziehungsweise Unschädlichmachung solcher im Blute kreisender Stoffe besorgt, welche die Arbeit anderer Teile beeinträchtigen und vielleicht auch den Bestand des ganzen Organismus gefährden könnten. Die letztere Funktion wird in Parallele gestellt zur äußeren Sekretion der sogenannten Exkretionsorgane, wie die Haut, der Darm, die Lunge und die Niere, welche den Körper von nutzlosen und schädlichen Substanzen befreien.

Doch ist ein wesentlicher Unterschied zwischen den zwei Gruppen von Vorgängen sofort ins Auge springend. Während die Exkretionsorgane den betreffenden Stoff aus dem Körper eliminieren, ist dieser Weg in unserem Falle nicht gangbar, denn bei dem Mangel eines nach außen mündenden Ausführungsganges würden die dem Blute entstammenden Substanzen zuletzt doch wieder in das Blut zurückgelangen. Die Befreiung des Gesamtkörpers kann daher nur so erfolgen, daß die schädlichen Schlacken dem Blute entzogen, im Organ selbst festgehalten oder dort in eine unschädliche Modifikation übergeführt und erst als solche an das Blut abgegeben werden.

Der erstere Modus kommt hauptsächlich jenen Abfallstoffen gegenüber zur Anwendung, welche als geformte Elemente im Blute kreisen. Das auf verschiedene Körperregionen verteilte adenoide oder lymphatische Gewebe, das Knochenmark, die Milz und die Leber sind die Organe, welche die untergegangenen roten und weißen Blutkörperchen, Gewebstrümmer, geformte Pigmente usw. durch eine Art Filterwirkung festhalten und auf

diese Weise das Blut von allen unverwendbaren morphotischen Bestandteilen befreien. Die so fixierten Partikelchen erfahren dann sekundäre Veränderungen und liefern das Materiale für andere Körperfunktionen, wie z. B. das Eisen zur Blutkörperchenregeneration, den Farbstoff zur Gallenbereitung.

Der zweite, bei gelösten giftigen Substanzen in Aktion tretende Modus der Unschädlichmachung ist die auf chemischem Wege stattfindende Entgiftung. Vielfach handelt es sich auch bei diesem Prozesse zunächst um eine Fixation des Giftes und Deposition in den einzelnen Organen. Die Körpersäfte und die Bestandteile der Zellen und Gewebe können die Rolle von chemischen Schutzmitteln spielen. So können im Blute das Alkali und das Eiweiß, in den weißen Blutkörperchen das Nuklein der Kerne, in der Leber das Glykogen und die Gallensäuren endogene und exogene Gifte binden.

Die Entgiftung im engeren Sinne, d. h. die Umwandlung von Giften in unschädliche Substanzen wird durch chemische Prozesse der verschiedensten Art, durch Oxydationen und Reduktionen, Hydratation und Dehydratation, Spaltungen und Synthesen etc. vollzogen.

Eine besondere Bedeutung besitzt der Vorgang der Paarung eines Giftes mit einem im Tierkörper normaliter vorkommenden Stoffe. Schon im Jahre 1824 entdeckte *Woehler* die Paarung der Benzoesäure mit dem Glykokoll, einem Abbauprodukt des Eiweißes. *Baumann* konnte (1879) zeigen, daß sich im Tierkörper die aus dem Zerfalle der Eiweißstoffe entstehenden äußerst giftigen Körper phenolartiger Natur mit den aus derselben Quelle stammenden schwefelsauren Salzen zu den im Harne zur Ausscheidung gelangenden ungiftigen Ätherschwefelsäuren paaren. Später sind noch weitere Formen der Paarung bekannt geworden, so mit der aus den Kohlehydraten stammenden Glykuronsäure, mit der Mercaptursäure, der Karbaminsäure, mit dem Harnstoff usw. Die Orte, an welchen diese Paarungen zustande kommen, sind noch vielfach unbekannt. Nur von der Hippursäure wissen wir, daß sie beim Hunde und wahrscheinlich auch beim Menschen in der Niere, bei Pflanzenfressern noch in anderen Organen, in der Leber und in der Milz, gebildet wird.

Das bestbekannte Beispiel einer entgiftenden Organfunktion haben wir bei der Harnstoffbildung in der Leber vor uns. Das hauptsächlichste Endprodukt des Eiweißstoffwechsels, der Harnstoff, kann nur zum geringsten Teile aus einer einfachen hydrolytischen Spaltung des Eiweißmoleküls hervorgehen, sondern muß mit Rücksicht auf seine Konstitution seine Entstehung einem synthetischen Prozesse verdanken. Über diese Synthese sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Von der einen Seite wird das kohlensaure Ammoniak, von der anderen das karbaminsaure Ammon als Vorstufe des Harnstoffes angesehen. Sicher ist, daß der Tierkörper selbst Ammoniak in bedeutender Menge bildet und daß er von außen zugeführte Ammonsalze in Harnstoff überzuführen vermag. Das Organ, welches bei Umwandlung der giftigen Vorstufen in den relativ ungiftigen Harnstoff in erster Reihe beteiligt ist, ist die Leber. Durch die Pfortader gelangt ständig ammoniakhaltiges Blut zur Leber — *Drechsel* konnte das Vorkommen von karbaminsaurem Ammon im Hundeblut nachweisen — und wird dort entgiftet. Der experimentelle Beweis hierfür kann dadurch geführt werden, daß man bei Hunden eine Kommunikation zwischen Vena portae und Vena

cava, die sogenannte *Eck*sche Fistel, operativ etabliert und auf diese Weise einen direkten Übergang des Pfortaderblutes in den allgemeinen Kreislauf mit Umgehung der Leber schafft. Bei solchen Tieren treten nach einigen Tagen manchmal spontan, besonders häufig nach Fleischfütterung, schwere Vergiftungserscheinungen, Veränderungen des Sensoriums, Exaltations- und Depressionszustände, klonische und tonische Krämpfe, sowie ein komatöser Zustand ein. Dasselbe Intoxikationsbild kann man auch bei gesunden Hunden durch subkutane Einverleibung von karbaminsauren Salzen hervorrufen. Auf die Fütterung dieser Salze reagieren normale Tiere gar nicht, solche mit *Eck*scher Fistel bekommen dieselben Erscheinungen, wie auf Fleisch. Im Harne werden Ammoniak in vermehrter, Harnstoff in entsprechend verminderter Quantität ausgeschieden.

Durch diese Beobachtungen ist der Nachweis erbracht, daß die Leber bei der Harnstoffbildung eine entgiftende, den Organismus vor der Ammoniakvergiftung schützende Tätigkeit entfaltet.

In einer so günstigen Lage, daß wir das krankmachende Gift, das entgiftende Organ und bis zu einem gewissen Punkte auch den chemischen Transformationsprozeß der Entgiftung kennen würden, sind wir allerdings nur in diesem Falle.

Zumeist sehen wir beim Funktionsausfall eines Organes bei Tieren und beim Menschen nur Symptome, welche den Gedanken einer Autointoxikation nahelegen. Man darf aber nicht vergessen, daß die auf den Symptomenkomplex gegründete Annahme einer Selbstvergiftung des Körpers eigentlich keinen aufklärenden Wert besitzt, so lange wir über das giftige Agens nichts näheres wissen. Während in der ersten Periode der Entwicklung der Lehre von der inneren Sekretion die entgiftende Tätigkeit der Organe zur Erklärung der beim Funktionsausfall beobachteten Erscheinungen nur allzu häufig herangezogen wurde, mußte das wiederholte, vergebliche Suchen nach dem vermeintlichen Gifte doch zu einer wesentlichen Einschränkung dieser Hypothese führen. Sie wird überflüssig, wenn wir das Zustandekommen der Ausfallserscheinungen auf andere Weise zufriedenstellend erklären können.

Tatsächlich sind bereits für eine andere Hypothese hinreichende Grundlagen vorhanden. In jedem Organ ist potentielle Energie angehäuft, als Arbeitsvorrat in spezifischer Weise eingelagert, so daß auf einen adäquaten Reiz die besondere Organleistung in Erscheinung treten kann. De norma ist die potentielle Energie durch Hemmungen gebunden, am Entfalten behindert. Sehen wir nun den Tierkörper mit den Zeichen schwerster Vergiftung von Schmerzen gepeinigt, von Krämpfen durchwühlt und alle Organe in exzessiver Tätigkeit, dann könnte schon die naive Betrachtung auf den Gedanken kommen, daß nunmehr die in den Organen angesammelte Energie der Hemmungen beraubt ist, daß jene Fesseln gesprengt sind, welche die einzelnen Teile bisher an der vollen Entfaltung ihrer Kräfte gehindert haben. Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß vom Zentralnervensystem nicht nur die zur Aktion notwendigen Anregungen, sondern auch die für die Arbeitsökonomie notwendigen Hemmungen ausgehen.

Neu ist aber die Erkenntnis, daß auch manche im Organismus vorkommende chemische Substanzen solche für den Körperbestand nützliche Hemmungen herbeiführen können.

Aus den bedeutsamen Untersuchungen von *J. Loeb* wissen wir, daß eine Reihe von Tätigkeiten von Muskeln, Nerven und Drüsen, namentlich die in rhythmischen Kontraktionen sich manifestierende Reizbarkeit der tierischen Muskeln, von der Gegenwart von Na-, K-, Ca- und vielleicht Mg-Ionen in bestimmten Verhältnissen abhängen, daß jeder Wechsel im Verhältnis dieser Ionen die Eigenschaften der Gewebe ändert. Der plötzliche Wechsel kann zur Tätigkeit oder zur Hemmung einer Tätigkeit führen, je nach dem Sinne, in dem das Ionenverhältnis sich ändert.

Die für alle Lebewesen unentbehrlichen Ca-Ionen sind im Sinne einer Hemmung der Muskelkontraktionen wirksam, so daß *Loeb* ausdrücklich bemerkt, daß wir es dem normalen Ca-Gehalte unseres Blutes verdanken, daß sich unsere Skelettmuskeln nicht in beständiger rhythmischer Kontraktion befinden.

Werden nun von einzelnen Organen Hemmungsstoffe für die Tätigkeit anderer Teile geliefert, dann ist es ohne weiteres verständlich, daß das Fehlen des betreffenden Organes, beziehungsweise der von ihm produzierten hemmenden Substanz zu Erscheinungen führen kann, welche das Bild einer Vergiftung darbieten.

Nachdem bereits der sichere Nachweis erbracht ist, daß in einzelnen Geweben Substanzen gebildet werden, welche als chemische Boten eine verminderte Aktivität entfernter Teile bewirken, also Hemmungen in den Ablauf der Organfunktionen einschalten, können wir nunmehr die Vergiftungshypothese entbehren und mit der Vorstellung der **hemmenden Hormone** alle Erscheinungen zufriedenstellend erklären. Die größte Wahrscheinlichkeit erlangt diese Annahme, wenn mittelst der Organsafttherapie positive Erfolge erzielt werden können, wenn es gelingt, die nach dem Wegfall einer Organtätigkeit regelmäßig einsetzenden Störungen durch Einverleibung von Organextrakten oder gar von chemischen Stoffen, welche aus dem betreffenden Organe gewonnen wurden, zu verhindern, beziehungsweise die bereits manifesten Krankheitserscheinungen zu heilen.

Aus Versuchen, in welchen die Organsafttherapie wirkungslos war, und nur die direkte Substitution des Organes mittelst Transplantation die Ausfallssymptome verhindern konnte, wurde vielfach der Schluß gezogen, daß in diesen Fällen unbedingt eine entgiftende Aktion vorliegen müsse. Diese Schlußfolgerung ist keineswegs zwingend. Die Organtransplantation ist eine den natürlichen Verhältnissen ziemlich nahekommende Ersatzmethode; bei gelungener Durchführung derselben wird das Organ mit seiner natürlichen Struktur und Funktion dem Körper wiedergegeben. Es hat gewissermaßen nur seinen Standpunkt geändert. Die Organsafttherapie bildet demgegenüber nur einen Notbehelf und ist sicherlich nur eine ungefähre und mangelhafte Nachahmung des natürlichen Geschehens. Mit dem Extrakte wird nur die jeweilig im Gewebe vorhandene, zweifellos äußerst geringe Menge der aktiven Substanz einverleibt, während in der Norm und auch bei gelungener Überpflanzung eine der Berechnung kaum zugängliche Vermehrung durch die ständige Produktion stattfindet.

Angesichts der Schwierigkeiten, welche sich der Annahme einer Entgiftung im Organe selbst entgegenstellen, ist dann eine Verknüpfung von Entgiftung mit Sekretion angenommen werden. Das hypothetische Gift sollte nicht im Organ selbst entgiftet, sondern erst in der Blutbahn mit Hilfe des spezifisch antitoxischen Organsekretes neutralisiert werden. Die Organ-

funktion wäre somit keine exkrementielle im früher erörterten Sinne, sondern eine positiv sekretorische.

Eine Entscheidung zugunsten dieser Theorie kann nur dann gefällt werden, wenn es gelingt, einerseits das vermeintliche Gift aufzufinden und andrerseits den Vorgang der Giftneutralisation in vitro zu demonstrieren. Immerhin sehen wir, daß mit der Vertiefung unserer Kenntnisse der in der inneren Sekretionslehre heute noch nicht völlig entbehrliche Begriff der Entgiftung in seinem Geltungsbereiche mehr und mehr eingeschränkt wird, um anscheinend bald vollkommen zu verschwinden.

Wirkungsweise der Hormone.

Versuchen wir nunmehr die innersekretorischen Organe nach der Wirkungsweise der von ihnen gelieferten Sekrete zu gruppieren. Die Sekretionsprodukte können zwanglos in zwei Gruppen eingeteilt werden. Erstens gibt es Sekrete, welche durch ihre stoffliche Beschaffenheit oder als Energiequellen bei dem Aufbau oder den Leistungen anderer Organe dienstbar sind. Wir können sie Verbrauchssekrete nennen. Und zweitens kennen wir Substanzen, welche nur auf die Art und Weise der Verwendung der in den beeinflußten Organen bereits angesammelten Stoffe und Energien einen bestimmten Einfluß ausüben. Das sind die Hormone im engeren Sinne.

In die erste Gruppe wären außer den bereits erwähnten antitoxischen, entgiftenden, vor allem die nutritiven oder produktiven inneren Sekrete einzureihen. Sie sind das Ernährungsmaterial der Organe, entstammen aus der Nahrung, werden als Assimilationsprodukte der Nahrung durch den Chemismus der Darmwand und der Darmanhangsdrüsen gebildet, in die Lymph-, beziehungsweise Blutbahn befördert und den verschiedenen Geweben zugeführt. Das resorbierte und im Blute zirkulierende Eiweiß, der aus dem Glykogen in der Leber gebildete Zucker sind solche Verbrauchssekrete. Sie liefern direkt das Material für den Aufbau und die Leistungen der Organe.

Allerdings kommt vielen dieser Stoffe noch in gewissem Ausmaße eine Hormonwirkung zu. Sie können nämlich selbst auf jene Prozesse, durch welche sie verarbeitet und aufgebraucht werden, einen bestimmenden Einfluß ausüben. So ist es beispielsweise bekannt, daß das in vermehrter Menge zirkulierende Eiweiß durch seinen direkten Einfluß auf die Organe eine Steigerung der Eiweißzersetzung auslöst. Hier ist das Eiweiß in der von den Verdauungsorganen produzierten Form Nährmaterial und Hormon zugleich. Ein anderes Nährmaterial mit Hormonwirkung ist der eingeatmete Sauerstoff, doch ist seine Produktion nicht an eine Organtätigkeit gebunden.

Trotz dieser kombinierten Wirkung in vielen Fällen ist dennoch eine Abgrenzung der nutritiven Sekrete von den Hormonen durchführbar und nicht ohne Wert. Das differenzierende Merkmal ist in den quantitativen Verhältnissen gegeben. Stoffe, welche Materie oder Energie oder beides liefern sollen, müssen in erheblichen Mengen zur Verfügung stehen. Hormone, welche energetische Prozesse auslösen oder in gewissem Sinne beeinflussen vermögen, müssen ihre Wirkungen schon in minimalen Quanti-

täten entfalten können. In praktischer Konsequenz hiervon werden wir beim Fehlen eines nutritiven Sekretes schon wegen der erforderlichen großen Mengen eine Substitution kaum versuchen, während wir ein Hormon doch häufig durch Zufuhr von außen ersetzen können.

Die Hormone im engeren Sinne sind nach der Wirkungsweise in verschiedene Kategorien eingeteilt worden. Man unterschied formative und protektive, wachstumsbefördernde und wachstumshemmende, reizende und lähmende Hormone.

Wenn wir uns auf den Boden jener Anschauungen stellen, welche *E. Hering* über die chemischen Vorgänge in der lebenden Substanz entwickelt hat, dann genügt es, nach der Wirkungsweise nur zweierlei Reizstoffe, die **assimilatorischen und dissimilatorischen Hormone**, anzunehmen. Die ersteren begünstigen die anabolische Phase des Stoffwechsels, alle jene Vorgänge, die zum Aufbau der lebenden Substanz führen, die letzteren wirken in der katabolischen Phase, indem sie den Zerfall der lebenden Substanz herbeiführen beziehungsweise begünstigen. Jede assimilatorische Erregung bedingt überdies eine Hemmung der Dissimilation und vice versa.

Alle bisher bekannten Hormonwirkungen können zwanglos in diese zwei Kategorien untergebracht werden. So haben wir bei der Wachstumsförderung die Tätigkeit eines assimilatorischen Hormons vor uns, das zugleich einschränkend auf den dissimilatorischen Zerfall einwirkt, und bei der Wachstumshemmung liegt das Umgekehrte vor. Jede Steigerung einer normalen Tätigkeit, sei diese eine vermehrte Sekretion oder eine verstärkte Muskelaktion oder eine anderweitige Mehrleistung, geht mit einer verstärkten Dissimilation einher, die durch ein dissimilatorisches Hormon ausgelöst werden kann. Hierbei wird aber noch das Folgende zu erwägen sein. Es kann auch im Organismus keine Arbeit kostenlos durchgeführt werden. Solange Stoffwechselgleichgewicht besteht, muß jedem Zerfalle ein Wiederaufbau naturnotwendig folgen. Solange keine Erschöpfung eintritt, wird schon während der Mehrarbeit eine ständige Regeneration der lebenden Substanz und somit eine Restitution des Arbeitsvorrates stattfinden. Mit dem Aufhören der dissimilatorischen Erregung erlangt die Assimilation das Übergewicht und bei öfterer Wiederholung derselben Prozesse tritt dann die aus einer großen Reihe von Erfahrungen wohlbekannte Arbeitshypertrophie der Organe in Erscheinung.

Hier wäre an eine interessante Beobachtung von *Kronecker* und *Cutter* zu erinnern. Diese Autoren fanden, daß bei der Übung der unteren Extremitäten durch Bergsteigen auch die hierbei völlig unbeteiligten oberen Extremitäten eine in der Bizepsgruppe nachweisbare Zunahme der Muskelkraft aufwiesen. Diese Steigerung der Leistungsfähigkeit ohne vorangegangene direkte Übungsarbeit, die bei Wiederholung desselben Vorganges sicherlich zu einer „Arbeitshypertrophie ohne Arbeit“ führen wird, ist wohl kaum anders verständlich als durch die Annahme, daß der sekundär vermehrte assimilatorische Anbau durch einen chemischen Boten auch in solchen Organen begünstigt wird, welche vom dissimilatorischen Zerfall nicht betroffen waren.

Die als Funktion des Nervensystems schon lange bekannten, aber auch durch chemische Substanzen auslösbaren Hemmungen mancher Organtätigkeiten sind durch eine Assimilationssteigerung und gleichzeitige Dis-

similationsbeschränkung ebenso leicht verständlich, wie das Einsetzen von Tätigkeiten bei den entgegengesetzten Vorgängen in der lebenden Substanz. Der englische Physiologe *W. Gaskell* hat schon vor einer Reihe von Jahren darauf hingewiesen, daß die als Schulbeispiel der Hemmung dienende Wirkung des Herzvagus unter der Annahme einer assimilatorischen Aktion dieses Nerven ebensowenig mystisch und unerklärlich ist, wie die Wirkung eines Bewegungsnerven, als dissimilatorisch erregende. Es sprechen in der Tat eine Reihe von Gründen dafür, daß die bei der Vagusreizung im Herzmuskel auftretenden chemischen Veränderungen assimilatorischer Art sind. Als solche können angeführt werden: die Zunahme der Kraft und Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, seine gebesserte Erregungsleitung nach der Vagusreizung und insbesondere die nachgewiesene positive Stromschwankung, welche im Gegensatze steht zu der bei der Aktion von Bewegungsnerven einsetzenden und als Zeichen der Dissimilation aufgefaßten negativen Schwankung.

Wir werden somit unter einem hemmenden Hormon einen chemischen Boten verstehen, welcher in einem entfernten Organe den Assimilationsprozeß anregt. Wir werden dann die nach dem Wegfall dieses Hormons einsetzende gesteigerte Tätigkeit (Muskelkrämpfe, Sekretionen usw.) als Zeichen der nunmehr uneingeschränkt waltenden Dissimilation betrachten können.

Mit der geschilderten Einteilung der Hormone nach ihrer Wirkungsweise ist natürlich bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nur ein Schema gegeben, in welches die tatsächlichen Daten vielfach erst eingetragen werden müssen. Die letzteren sind leider noch sehr spärlich und nach mancher Richtung der Korrektur bedürftig.

Ursprung der Hormone.

Ein anderer Gesichtspunkt für die Gruppierung der inneren Sekrete berücksichtigt deren Abstammung. Es wäre danach eine Scheidung zu vollziehen zwischen solchen Produkten des Chemismus der Organe, welche nur als Endglieder der Zersetzungsvorgänge, als Abbau- oder Nebenprodukte und Schlacken des Organstoffwechsels anzusehen sind, und solchen Stoffen, welche durch synthetische Prozesse gebildet werden. Nur die letzteren als echte Hormone ansprechen zu wollen, ist aber keineswegs angängig. Denn in zahlreichen Fällen sind es gerade die bei jeder Zelltätigkeit sich bildenden Zersetzungsprodukte, welche jene Reizstoffe darstellen, durch welche nicht nur die Funktion der betreffenden Zellen, sondern auch entfernter Gewebe ausgelöst wird.

Diejenigen Tätigkeitsäußerungen, welche man als Folgen einer automatischen Reizung der nervösen Zentralorgane betrachtet, sind nicht automatisch, sondern durch Stoffwechselprodukte der Zellen, durch das gemeinsame Erzeugnis der Lebensvorgänge im Protoplasma ausgelöste Effekte. So sind beispielsweise bei der Erstickung die Veränderungen der Atmung und der Herztätigkeit, die Krämpfe der willkürlichen Muskeln und die tonische Kontraktion der Gefäßmuskulatur nur Reizfolgen der im Überschusse kreisenden, weil nicht entfernten Zersetzungsprodukte des Stoffwechsels. Auch die Regulation der normalen Atmung

erfolgt durch chemische Reizstoffe. Die von der Peripherie anlangenden nervösen Erregungen können die Atmung wohl modifizieren, für ihre Regulation reichen sie nicht hin. Es sind vielmehr die während und durch die Gewebstätigkeit entstandenen Schlacken, nach der gut fundierten Hypothese von *Miescher*, die als Endprodukt der Oxydationsprozesse entwickelte Kohlensäure (CO_2), welche die sogenannte automatische Reizung des Atemzentrums besorgt. Der wechselnde Gehalt des Blutes an CO_2 bewirkt eine den jeweiligen Anforderungen des Organismus angepaßte Änderung in der Atmung und in der Zufuhr von Sauerstoff. Steigt die CO_2-Spannung im Blute, dann wird durch Auslösung beschleunigter und vertiefter Atmungen das gesteigerte Bedürfnis der Gewebe nach Sauerstoff befriedigt. Es ist wohl möglich, daß bei übermäßiger Gewebstätigkeit, insbesondere bei angestrengter Muskelarbeit, noch andere im Muskel gebildete saure Produkte der unvollkommenen Verbrennung, wie die Milchsäure (*Geppert* und *Zuntz*), den Atemmechanismus beeinflussen, für die normale Atmung ist das allgemeine Protoplasmaprodukt, die Kohlensäure, das dissimilatorisch wirksame Hormon. Es sei noch darauf hingewiesen, daß von mancher Seite nicht die Anhäufung der Kohlensäure, sondern der Mangel an Sauerstoff oder auch ein Zusammenwirken beider Faktoren als bestimmend für die Regelung der normalen Atmung angesehen wird.

Das herangezogene Beispiel — es ist nicht das einzige, doch eines der beststudierten — zeigt zur Evidenz, daß Stoffwechselendprodukte bei der Durchführung chemischer Korrelationen eine wichtige Rolle spielen können. Der Gedanke von *Starling*, daß manche Nebenprodukte der Organtätigkeit erst dadurch zu Hormonen geworden sind, daß gewisse Apparate eine spezifische Empfindlichkeit für diese Substanzen erlangt haben, erscheint sehr plausibel.

Unsere Kenntnisse über den Chemismus bei der Bildung der Hormone sind noch äußerst spärliche. Nur soviel kann mit Sicherheit behauptet werden, daß Stoffe der verschiedensten Abstammung und der verschiedensten chemischen Struktur als Reizsubstanzen wirksam sein können. Innere Sekrete können durch komplizierte synthetische Prozesse entstehen, wie das Jodothyrin in der Schilddrüse, sie können einen komplizierten Bau aufweisen, wie das Adrenalin, ein Methylaminoalkohol des Brenzkatechins, sie können aber ebensogut einfache Abbauprodukte sein, wie die Kohlensäure oder die Milchsäure.

Das einzige allgemein gültige Merkmal der Hormone ist heute nur ein negatives. Sie gehören sicher nicht in jene Reihe von Substanzen, welche man als Antigene bezeichnet und welche nach *Ehrlich*s Auffassung eine zur Verankerung mit dem Protoplasma dienende, haptophore und eine oder mehrere die spezifischen Wirkungen bedingenden Seitenketten besitzen. Die Hormone haben mit den Antigenen die Wirkungen in minimen Mengen gemein, doch unterscheiden sie sich wesentlich durch das Fehlen der Inkubationszeit und vor allem dadurch, daß sie niemals zur Antikörperbildung Veranlassung geben. Die letzteren negativen Eigenschaften der Hormone werden verständlich, wenn wir ihre physiologische Funktion ins Auge fassen. Die möglichst rasche Vermittlung von Anpassungen und die öftere Wiederholung derselben Leistung sind Aufgaben, die mit Stoffen von Antigencharakter nicht vollführt werden können.

Es ist die Aufgabe der weiteren Forschung, eine nähere Charakterisierung der einzelnen Hormone zu liefern und dann zu entscheiden, ob

ihre Wirkungen in der chemischen Konstitution oder in sonstigen physikalisch-chemischen Eigenschaften die Erklärung finden.

Erkenntnisquellen und Untersuchungsmethoden.

Die Beobachtungen am Menschen bilden zweifellos die älteste und wichtigste Erkenntnisquelle für die innersekretorische Bedeutung und Leistungen der einzelnen Organe.

Die operative Entfernung der Keimdrüsen, die Kastration beim Manne war gleichsam ein am Menschen vielfach ausgeführtes Experiment, in welchem die Folgen des Wegfalles einer Organtätigkeit klar zutage traten. Es mußte natürlich auffallen, daß die Kastration nicht nur von dem gewünschten Erfolge des Aufhörens der Geschlechtsfunktionen, sondern auch noch von anderen Erscheinungen, welche auf eine tiefgreifende Umänderung des gesamten Organismus hinwiesen, begleitet war. Man kannte diese Veränderungen sehr genau und verwertete sogar schon lange die Erfahrung, daß die Kastration zu einem gesteigerten Fettansatz führt, planmäßig bei Tieren zum Zwecke der Mast. Die naheliegende und vielleicht ursprünglich angenommene Deutung der im Gefolge der Kastration auftretenden somatischen und psychischen Modifikationen als Folgen einer geänderten Säftemischung wurde aber, wie wir bereits in der geschichtlichen Einleitung gesehen haben, durch den Fortschritt der anatomisch-physiologischen Kenntnisse immer mehr verdrängt. Mit dem Nachweise der innigen Beziehungen der einzelnen Organe zum Zentralnervensystem trat die Hypothese der ausschließlich nervösen Organkorrelation völlig in den Vordergrund. In den Kastrationsfolgen erblickte man nur Zeichen der geänderten Tätigkeit des Nervensystems.

Das nähere Studium des Baues der einzelnen Organe führte dann zu einer besseren Kenntnis der spezifischen Leistungen, konnte aber in bezug auf die innersekretorische Tätigkeit selbst bei den als Drüsen ohne Ausführungsgang benannten Organen nur mehr oder minder gut fundierte Hypothesen ergeben.

Die erste Erfahrungstatsache über die Funktion eines dieser rätselhaften Organe, die Kenntnis der Lebenswichtigkeit der Nebennieren verdankt die Physiologie der menschlichen Pathologie. Es ist das unsterbliche Verdienst von *Thomas Addison* (1855), ein von ihm am Menschen beobachtetes Krankheitsbild auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes mit der Zerstörung der Nebennieren in Zusammenhang gebracht zu haben.

Die Erfahrungen der menschlichen Pathologie, der Vergleich der klinisch wahrnehmbaren Erscheinungen mit dem Obduktionsbefunde bildeten auch weiterhin die wichtigsten Fundamente, auf welche sich die Lehre von der inneren Sekretion aufbauen konnte. Es sei hier nur an die Krankheitsbilder einerseits des Myxödems, andrerseits der *Basedow*schen Krankheit und der Akromegalie erinnert, aus welchen die Physiologie der Schilddrüse, beziehungsweise der Hypophyse so wichtige Aufklärungen gewann. Während bei der *Addison*schen Krankheit und dem Myxödem destruktive oder allgemeiner hypoplastische pathologische Vorgänge zu einer Herabsetzung der Tätigkeit bestimmter Organe und zu Krankheitssymptomen führen, spricht bei der *Basedow*schen Krankheit und zum Teil auch bei der Akro-

megalie der pathologisch-anatomische Befund für eine Hyperplasie der Schilddrüse beziehungsweise der Hypophyse und es bieten somit diese Erkrankungsformen Beispiele einer gesteigerten Tätigkeit, einer Hyperfunktion der betreffenden innersekretorischen Organe dar.

Daß auch heute noch die Klinik eine noch lange nicht erschöpfte Quelle neuer Erkenntnisse darstellt, kann angesichts der Tatsache, daß genaue Schilderungen von Krankheitssymptomen mit exakten anatomischen Untersuchungen verbunden, immer wieder neue, chemisch vermittelte Zusammenhänge zwischen den einzelnen Organen aufdecken, kaum geleugnet werden. So haben wir in dem von *A. Fröhlich* (1901) beschriebenen Typus der Hypophysenerkrankungen, der Dystrophia adiposogenitalis, neue Auskünfte über die Beziehungen der Hypophyse zum Stoffwechsel erhalten.

Die operative Chirurgie am Menschen lieferte nicht nur Beiträge zum Ausbau der Lehre — es sei nur an die Cachexia strumipriva und die Tetanie nach Kropfexstirpationen erinnert —, sondern sie kann auch mitunter bei der Entscheidung strittiger Fragen ausschlaggebend werden. Beispiele hierfür geben die operative Behandlung des Morbus Basedowii und die Exstirpation von Hypophysistumoren bei der Akromegalie.

Neben der klinischen Pathologie und der pathologischen Anatomie bietet die experimentelle Pathologie heute noch mehr als es von jeher der Fall war, im Tierversuch die wichtigste Methode zum Ausbau der Lehre und zur Klarstellung innersekretorischer Vorgänge dar.

Addisons Entdeckung gab die erste Anregung zu planmäßigen Tierversuchen, in welchen durch Exstirpation oder Zerstörung der Nebennieren zunächst die Pathogenese des Morbus Addisonii aufgeklärt werden sollte, die aber auch über die Physiologie der Nebenniere Licht verbreiteten. Die seither unternommenen Versuche der Exstirpation verschiedener Organe haben vor allem die Frage der Lebenswichtigkeit der einzelnen Organe entschieden. In den durch den Ausfall der Organtätigkeit bedingten Symptomen sind aber weiterhin sichere Hinweise auf die normale Funktion gewonnen worden. Die besonders bedeutsame innersekretorische Funktion des Pankreas ist zunächst durch die Exstirpationsversuche von *v. Mehring* und *Minkowski* aufgedeckt worden. In neuester Zeit gaben die gelungenen Hypophysenexstirpationen bei Tieren schätzenswerte Ergänzungen der klinischen Beobachtungen über die Funktion des Hirnanhanges.

Ein besonderer Vorteil der Exstirpationsversuche an Tieren gegenüber der pathologischen Destruktion am Menschen ist die Möglichkeit der Wahl des günstigsten Versuchsobjektes und der genaueren Lokalisation der Zerstörung auf einzelne Gewebsanteile eines zusammengesetzten Organsystems. Dieser Möglichkeit verdanken wir die Aufklärung über die funktionelle Bedeutung der Glandulae parathyreoideae. Den Wert des Exstirpationversuches an verschiedenen Tierarten werden wir auch bei der Erörterung der Nebennierensysteme kennen lernen.

Eine andere Methode zur spezifischen unblutigen Ausschaltung bestimmter Gewebselemente, die Verwendung zytotoxischer Sera, hat die an sie geknüpften Erwartungen nicht erfüllt. Diese Methode basierte auf den Untersuchungen von *Bordet*, *Landsteiner*, *Ehrlich* und *Morgenroth*, aus welchen hervorging, daß das durch die Vorbehandlung eines Tieres mit den roten Blutkörperchen einer anderen Tierspezies im Serum des vorbehandelten Tieres Substanzen, sog. Hämolysine, entstehen, welche

die Blutkörperchen der anderen Tierart in vitro und in vivo auflösen. Man konnte also erwarten, daß nach Vorbehandlung mit Zellen oder Extrakten einzelner Organe den Hämolysinen entsprechende Zytolysine beziehungsweise Zytotoxine abgebildet werden, die dann auf chemischem Wege eine spezifische Schädigung beziehungsweise Ausschaltung der Organe herbeiführen.

Auf diesem Wege sind Zytotoxine für die verschiedensten Organzellen erzeugt und diese Art der funktionellen und anatomischen Destruktion auch an innersekretorischen Organen versucht worden. Die Ergebnisse der zahlreichen Forschungen auf diesem Gebiete waren für die uns hier interessierenden Fragen keineswegs befriedigende. Die Ausschaltung von Gewebselementen durch spezifisch zytotoxische Sera lieferte im besten Falle nur Ergänzungen der auf andere Weise gewonnenen Erkenntnisse. Das nähere Studium der Zytotoxinwirkungen zeigte übrigens, daß diese Organzellen-Antikörper keineswegs streng organspezifisch sind, daß die zytotoxischen Sera zumeist noch hämolytische und auch auf andere Organe toxisch einwirkende Komponenten enthalten.

Hingegen dürfte nach den schon jetzt vorliegenden günstigen Erfahrungen die Verwendung der elektiv destruktiven Wirkung der Röntgenstrahlen auf gewisse Gewebsformationen noch wichtige Beiträge zur Frage der innersekretorischen Bedeutung einzelner Gewebselemente zu liefern imstande sein.

Bei der Bewertung der Ergebnisse der Exstirpationsversuche müssen die Schwere des operativen Eingriffes, die Störungen der Blutzirkulation, die Verletzungen der Nerven als begleitende und zuweilen die Resultate trübende Nebenumstände stets erwogen werden. Es muß ferner berücksichtigt werden, daß hier die Organfunktion plötzlich und unvermittelt in Wegfall kommt, daß somit ein vikariierendes Eintreten anderer Organe der gleichen oder verwandten Tätigkeit, welches bei den Funktionsstörungen in der menschlichen Pathologie eine so wichtige Rolle spielt, im Tierversuch kaum erwartet werden kann.

Die partielle Destruktion, beziehungsweise bei paarigen Organen die einseitige Entfernung wird daher schätzenswerte Ergänzungen liefern können. In der kompensatorischen Hypertrophie des Paarlings, sowie etwaiger anderer Organe sind dann deutliche Hinweise auf eine funktionelle Zusammengehörigkeit zu erblicken.

Die kompensatorische oder korrelative Hypertrophie, der anatomische Ausdruck der funktionellen Mehrleistung eines Gewebes, tritt beim Wegfall einer Organtätigkeit zunächst am eventuellen Paarling oder an akzessorischen Organen, sowie an gleich strukturierten Geweben desselben Systems in Erscheinung. Doch können für ungenügend funktionierende Organe mit chemischen Leistungen auch anders gebaute Gewebe vikariierend eintreten und in der weiteren Folge hypertrophieren. Die Hypertrophie der Hypophyse nach der Schilddrüsenexstirpation wäre ein Beispiel hierfür. Endlich können zur Hypertrophie führende Wachstumsvorgänge an einzelnen Organen auch dann zutage treten, wenn ein anderes in chemischer Korrelation stehendes Organ verändert funktioniert, mehr oder weniger Hormone liefert. In diesem Falle findet keine Übernahme einer Ersatzleistung von Seite des hypertrophischen Organes statt. In diese Gruppe wird die Herzhypertrophie bei Thymushypertrophie beziehungs-

weise beim Status thymicolymphaticus und das sog. Kropfherz zu rechnen sein. In diesen Fällen kann die Herzvergrößerung durch die ständige Überproduktion von Substanzen, welche das Herz zu vermehrter Arbeit anregen, zustande gekommen sein.

Die Exstirpationsversuche bedürfen, um den vollgültigen Beweis der inneren Sekretion zu liefern, noch vielfach der Ergänzung durch eine Substitution. Auf diese Weise kann auch dem namentlich früher oft erhobenen Einwande, daß die Ausfallserscheinungen bei der Exstirpation nur die Folgen unvermeidbarer Nebenverletzungen darstellen, am besten begegnet werden. Durch die Verlagerung eines Organes an eine entfernte Stelle, wobei dasselbe seiner topographischen Beziehungen beraubt und aus seinen normalen Nervenverbindungen losgelöst wird, ohne daß Krankheitserscheinungen eintreten, die aber sofort einsetzen, wenn das verlagerte Organ entfernt wird, kann schon gezeigt werden, daß die korrelative Tätigkeit dieses Organes keine nervöse oder von seiner etwaigen äußeren Sekretion abhängige, sondern nur eine chemisch vermittelte, innersekretorische sein kann. Gelungene Organtransplantationen, wie sie mit den Hoden, Ovarien, Schilddrüse, Nebenniere usw. bereits ausgeführt wurden, wobei es gelang, drohende Krankheitssyptome zu verhüten oder bereits eingetretene wirksam zu bekämpfen, schließen dann die Beweiskette vollständig. Allerdings ist hierbei nicht zu vergessen, daß auch bei einer Transplantation, die zu einer wirklichen Einheilung des Organes führt, die Gefäßversorgung und Ernährung zuweilen doch nicht hinreichen und die Organfunktion schließlich doch versagen kann.

Die Erfahrung, daß auch eine Organimplantation ohne Einheilung vorübergehend den Funktionsausfall zu decken vermag, wies den Weg für eine einfachere Substitution, für die Organotherapie oder die eigentliche *Brown-Séquard*sche Methode. Sie hat zur Voraussetzung, daß das in einem Organ produzierte innere Sekret in dem Gewebe, beziehungsweise in dem Preßsafte desselben enthalten ist. Wenn auch die Menge der in dem Organe vorhandenen aktiven Substanz keine erhebliche sein dürfte, so könnte man doch bei der hochgradigen Aktivität der Ersatzstoffe den gewünschten Substitutionseffekt erzielen, besonders wenn die Zufuhr durch längere Zeit fortgesetzt wird. Der glänzende Erfolg der Organotherapie bei den durch Wegfall der Schilddrüse bedingten Krankheitszuständen bildet eine Bestätigung der Richtigkeit dieser Annahme. Ähnliche, wenn auch keineswegs so eklatante Resultate sind auch mit anderen Organen erzielt worden, während bei manchen die stomachale, subkutane, intraperitoneale, selbst intravenöse Zufuhr der Organextrakte beziehungsweise der aus diesen dargestellten wirksamen Substanzen nur einen geringen, oft kaum wahrnehmbaren substitutiven Wert hatte. Hierbei spielt nicht nur die Methode der Extraktgewinnung und die Art und Weise ihrer Zufuhr, sondern noch andere vielfach bisher nicht genauer bekannte Umstände eine ausschlaggebende Rolle. Die Wirkungslosigkeit der mit Hilfe der Organmedikation ausgeführten Substitutionstherapie kann aus den vorher erörterten Gründen natürlich nicht als Beweis gegen die innersekretorische Tätigkeit eines Organes angesehen werden.

Preßsäfte und Organextrakte sind aber auch von ihren substitutiven Wirkungen abgesehen bedeutungsvoll für die Erkenntnis der Organfunktion.

Die chemische Untersuchung der Organpreßsäfte förderte in manchen Fällen wichtige Tatsachen zutage und verspricht noch weiterhin vielfache Aufklärungen. Die bisher noch kaum näher untersuchten, biologisch äußerst wichtigen Lipoidstoffe der einzelnen Organe erfordern noch eine besondere Aufmerksamkeit.

Die Extrakte der verschiedenen Organe sind nach einer Richtung schon viefach geprüft worden. Man fand nämlich, daß Organextrakte bei ihrer subkutanen oder intravenösen Einverleibung für normale Tiere mehr oder weniger toxisch wirken und zuweilen den Tod der Tiere herbeiführen können. Soweit sich die Toxizität eines Organextraktes nur bei der intravenösen Injektion manifestiert, muß aber berücksichtigt werden, daß hier keine spezifische Wirkung vorliegen muß. Die meisten Gewebe enthalten allerdings in verschiedener Menge gerinnungsfördernde Stoffe, Thrombokinasen, welche intravenös injiziert, intravaskuläre Gerinnungen hervorrufen können. Es wird nunmehr von der Ausdehnung und Lokalisation der entstandenen Thrombosen abhängen, ob die Tiere mehr oder weniger ausgesprochene Funktionsstörungen der Zirkulation und Respiration darbieten oder sogar akut zugrunde gehen. Die Berücksichtigung des Obduktionsbefundes und die Untersuchung der Blutgerinnbarkeit wird vielleicht vor Fehlschlüssen schützen können. Man wird überdies sich stets daran erinnern müssen, daß bei der Verwendung geringerer Dosen, sowie bei der vorsichtigen, äußerst langsam vollführten intravenösen Injektion selbst größerer Mengen von kinasehältigen Gewebssäften zunächst die gerinnungshemmende Aktion, die sogenannte negative Phase, in Erscheinung treten kann.

Die bei der subkutanen oder intraperitonealen Einverleibung wahrnehmbaren toxischen Wirkungen von Organextrakten sind dann als spezifische anzusehen, wenn letztere aus frischen Organen steril zubereitet waren. Aber selbst die so nachgewiesene Toxizität gestattet keineswegs irgendwelche Schlüsse auf die physiologische Wirkung, arbeitet man doch hierbei mit überaus großen Mengen von Substanzen, welche erst durch die mechanische Zertrümmerung, durch den Untergang von Zellen aus dem Zellleibe freigemacht wurden.

Einen bedeutend größeren aufklärenden Wert besitzen jene Wirkungen von Organextrakten, welche als physiologische angesprochen werden können. Durch die Angabe von *Brown-Séquard*, daß dem wässerigen Extrakte von den Hoden, der Liquide testiculaire, eine eigenartige tonisierende Wirkung zukomme, wurde eine große Reihe von Untersuchungen angeregt, um die physiologischen Wirkungen der Extrakte von verschiedenen Organen zu prüfen. Die größte Bedeutung erlangte dann die von *Oliver* und *Schäfer* (1894) gemachte Entdeckung der eigenartigen Einwirkungen von einzelnen Gewebsextrakten auf den Zirkulationsapparat normaler Tiere. Die Veränderungen des arteriellen Blutdruckes, welche nach intravenöser Injektion gewisser Organextrakte, wie Nebenniere, Hypophyse, Niere, in einer mehr oder minder charakteristischen Drucksteigerung bestehen, während durch andere Organsäfte druckdepressorische Effekte erzielt werden, bildeten sogar die Basis für eine Einteilung der innersekretorischen Organe in hypertensive und hypotensive *(Livon)*. Schon hier soll aber betont und bei der Erörterung der Wirkungen der einzelnen Organextrakte näher begründet werden, daß

mit dem Nachweise einer druckändernden Aktion des Organextraktes keineswegs bewiesen ist, daß das Organ selbst innersekretorisch im gleichen Sinne tätig ist. Zunächst ist zu berücksichtigen, daß man bei den Organextrakten mit einem Gemenge von chemisch nicht näher definierten Stoffen arbeitet und Wirkungen sehen kann, welche nicht auf eine für ein bestimmtes Organ spezifische Substanz, sondern auf einen oder mehrere, vielleicht vielen Organen gemeinsame Stoffe bezogen werden können. So konnte die depressorische Wirkung vieler Organextrakte auf den Gehalt derselben an einer angeblich drucksenkend wirkenden Substanz, nämlich an Cholin, zurückgeführt werden. Nebenbei bemerkt können Druckänderungen auch den Ausdruck für intravaskuläre Gerinnungen darstellen.

Man wird also mit der Annahme einer physiologischen, hämodynamischen Wirkung der einzelnen Organextrakte im ganzen äußerst vorsichtig sein müssen. Scharf umschriebene Wirkungseffekte und noch besser die genauere chemische Charakterisierung der aktiven Substanz werden dringend erforderlich sein. Aber selbst nach der Erfüllung dieser Bedingungen muß noch der besondere Nachweis erbracht werden, daß die wirksame Substanz intravital gebildet wird und in die Blutbahn gelangt. Erst damit wird der Beweis geliefert, daß ein inneres Sekret, das Produkt der innersekretorischen Tätigkeit eines bestimmten Organes vorliegt. Der morphologische Nachweis sezernierender Zellen insbesondere auch verschiedener Stadien der Sekretionstätigkeit im histologischen Bilde wird diese Schlußfolgerung noch weiter bekräftigen.

Die physiologischen Wirkungen von Organextrakten erstrecken sich nicht nur auf den Zirkulationsapparat, sondern können sich auch in der Beeinflussung der Tätigkeit anderer Organe dokumentieren. Das nähere Studium der Extraktwirkungen zeigte, daß manche von ihnen Substanzen enthalten, die auf das Nervensystem, auf die Muskulatur, auf die Drüsenzellen usw. spezifische Wirkungen ausüben und auch den Gesamtstoffwechsel in bestimmtem Sinne beeinflussen können. In jenen Fällen, wo diese Wirkungseffekte der Extrakte sich auf Funktionen erstrecken, welche durch den Wegfall des betreffenden Organes in entgegengesetztem Sinne modifiziert werden, bilden diese Versuche die feste Basis einer substitutiven Therapie.

Manche physiologische Wirkungen von Organextrakten auf bestimmte Gewebe können sich naturgemäß erst bei fortgesetzter Einverleibung einstellen und finden zuweilen auch in Strukturänderungen ihren morphologischen Ausdruck.

* * *

Angesichts des großen Tatsachenmateriales, welches im Laufe der letzten zwei Dezennien über innere Sekretion angesammelt wurde, haben sich die Anschauungen über das Zustandekommen der Wechselwirkungen der Teile im Tierkörper wesentlich geändert. Bis vor 20 Jahren waren allein die auf nervösem Wege vermittelten Organbeziehungen bekannt und bis vor kurzem waren nur diese als bedeutungsvoll gewürdigt. Es bedurfte langer Zeit und vieler Arbeit, um die Existenz chemischer Korrelationen zu beweisen und ihre Rolle in der Ökonomie des Tierkörpers richtig einzuschätzen.

Heute sehen wir, daß die Lehre von der inneren Sekretion in nahezu allen Gebieten der Physiologie und Pathologie einen wichtigen Platz einnimmt, daß sie zur Lösung großer Probleme der allgemeinen Biologie herangezogen wird. Nichts ist charakteristischer für den Wandel der Anschauungen, als die Hypothese von *Schiefferdecker* über die Rolle der spezifischen inneren Abscheidung in den Funktionen des Nervensystems, der zufolge „die Einwirkung, welche die von der Nervenzelle ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte während der einfachen Ernährungstätigkeit auf die andere Nervenzelle oder auf die Zelle des Endorganes ausübt, als „trophische“, die Einwirkung, welche die während der spezifischen Tätigkeit ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte ausüben, als „Erregung“ oder „Reiz“ zu betrachten wären“.

Wenn auch diese Vorstellung von dem Zustandekommen der Nerventätigkeit kaum einen Anspruch auf allgemeine Anerkennung erheben dürfte, so zeigt doch schon die Aufstellung dieser Hypothese den scharfen Gegensatz zwischen Einst und Jetzt. Früher galt jede Organkorrelation für nervös, heute werden sogar die nervösen Beziehungen als chemisch vermittelte betrachtet.

II. Spezieller Teil.

Nachdem im vorangehenden die historische Entwicklung, die physiologischen Grundlagen, die im allgemeinen geltenden Sätze der Lehre von der inneren Sekretion auseinandergesetzt worden sind, sollen nunmehr im folgenden speziellen Teile die einzelnen innersekretorischen Organe und Gewebe, sowie die Art und Bedeutung ihrer Tätigkeit näher besprochen werden. Auf eine systematische Gruppierung müssen wir allerdings bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse vorläufig noch verzichten. Denn die morphologische Basis, auf welcher eine Einteilung zunächst durchgeführt werden könnte, ist noch nicht genügend ausgebaut. Wir sind zwar von vornherein geneigt und auch berechtigt, jeder Zellform und jeder Gewebeart eine spezifische produktive Leistung zuzuschreiben, doch fehlen noch zumeist die sicheren Nachweise für eine bestimmte innersekretorische Tätigkeit einzelner Zellen und Gewebe, und wir sind noch weit davon entfernt, aus der Gewebsstruktur auf die Art der chemisch-korrelativen Funktion mit jener Sicherheit Schlüsse zu ziehen, wie dies in bezug auf die spezifischen Leistungen der Gewebe bereits möglich ist.

Einer Einteilung auf physiologischer Grundlage, nach der Wirkungsweise der inneren Sekrete, stellt sich die Schwierigkeit entgegen, daß hierbei einerseits die differentesten Organe und Gewebe infolge ihrer in einer Richtung gleichartigen Wirkung als zusammengehörig betrachtet und andrerseits ein und dasselbe Organ wegen seiner in einzelnen Belangen verschiedenartigen Wirkung in mehrere Gruppen zugleich eingereiht werden müßte.

Bei dieser Sachlage kann heute nur eine Aufzählung der einzelnen innersekretorischen Organe, eine einfache Registrierung der bisher erlangten Kenntnisse ohne irgendwelche systematische Gruppierung gegeben werden. Für die Reihenfolge kann nur die Bedeutung, welche dem einzelnen Organe auf Grund der heutigen Kenntnisse zuerkannt wird, bestimmend sein.

Mehr dem eingebürgerten Gebrauche, als einer irgendwie begründeten Unterscheidung folgend, sollen zunächst die sogenannten Blutdrüsen, das heißt die Drüsen ohne Ausführungsgang, und dann die sonstigen innersekretorischen Organe besprochen werden. In die erste Gruppe gehören:

die Organe des Schilddrüsenapparates (Glandula thyreoidea und Glandulae parathyreoideae),
die Glandula Thymus,
die beiden Nebennierensysteme (Interrenal- und Adrenalsystem), anhangsweise Carotis- und Steißdrüse, endlich
die Hypophyse (Glandula pituitaria und Pars nervosa infundibularis), anhangsweise die Zirbeldrüse (Glandula pinealis).

Die Milz, früher in die erste Reihe der Blutdrüsen gestellt, ist heute vor allem als hämatopoetisches Organ zu betrachten, dessen innere Sekretion keine große Bedeutung besitzt.

Von der zweiten Gruppe werden wir die innersekretorische Tätigkeit der Keimdrüsen und anderer mit dem Generationsprozesse in Zusammenhang stehender Gewebe,
des Pankreas,
der Darm- und Magenschleimhaut und
der Niere
besprechen. Die am längsten bekannte innere Sekretion: die Glykogenie und die entgiftende Tätigkeit der Leber werden wir nicht in den Kreis unserer Erörterungen einbeziehen und verweisen diesbezüglich auf die ausführlichen Darstellungen in den Lehrbüchern der Physiologie.

Bei den einzelnen innersekretorischen Organen sollen zunächst die notwendigen morphologischen und entwicklungsgeschichtlichen Daten angeführt, dann die physiologischen und experimentellen Grundlagen ausführlich erörtert und endlich unter Berücksichtigung der am Menschen gesammelten Erfahrungen die Bedeutung für die Pathologie dargelegt werden.

Der Schilddrüsenapparat.

Der Schilddrüsenapparat besteht aus zwei, in Bau und Funktion verschiedenen Organsystemen, aus der Schilddrüse, **Glandula thyreoidea** und den Beischilddrüsen oder Epithelkörperchen, **Glandulae parathyreoideae.**

Anatomie der Schilddrüse.

Die Schilddrüse des Menschen hat zwei an den Seitenflächen des Kehlkopfes gelagerte Seitenlappen, welche durch ein mittleres Stück, den Isthmus, miteinander verbunden sind. Akzessorische vom Hauptorgan örtlich getrennte Schilddrüsenläppchen (Glandulae thyreoideae aberrantes) finden sich in einem dreikantigen Bezirke, dessen Spitze von der Aortenwurzel und dessen Basis vom Unterkieferrande gebildet wird. Mit dem Vorkommen solcher Nebenschilddrüsen muß nicht nur im Tierversuche gerechnet werden, sondern sie können auch in der menschlichen Pathologie als Grundlagen retrosternaler Kröpfe eine Bedeutung gewinnen.

Bemerkenswert ist der große Gefäßreichtum der Schilddrüse, welche von 3—5 großen Arterien mit Blut versorgt wird. Nach der Feststellung von *Tschuewsky* fließt die gesamte Blutmenge des Hundes in einem Tage 16mal durch die Schilddrüse.

Die Abfuhr des Blutes wird durch ein mächtiges Venengeflecht vermittelt. Die reichlich vorhandenen Lymphbahnen münden in die tiefen Halsdrüsen. Die relativ spärlichen Nerven stammen zum Teil aus den Ganglien des Halssympathicus, zum Teil sind sie Zweige des Nervus laryngeus superior.

Histologie der Schilddrüse.

In einer frühen Entwicklungsperiode ist die Schilddrüse eine zusammengesetzte tubulöse Drüse mit einem Ausführungsgang (Ductus thyreoglossus), der am Foramen coecum der Zunge mündet, aber noch in der Embryonalzeit bis auf einzelne Reste obliteriert. In der entwickelten Schilddrüse findet man nur die aus Zerschnürung der embryonalen Drüsenröhrchen hervorgegangenen Bläschen oder Follikeln.

Das blutreiche Parenchym der Schilddrüse besteht aus einem bindegewebigen, netzförmig angeordnetem Stroma, in dessen Maschen die Drüsenbläschen eingelagert sind. Diese Follikel sind von einem Capillarnetz umgeben und durch Bindegewebe zu Läppchen verbunden. Die Schilddrüsenfollikel sind mit einem kubischen oder zylindrischen Epithel ausgekleidete

Hohlräume von wechselnder Größe und Form. Die Epithelzellen der Schilddrüse enthalten bei Tieren und beim Menschen mit Ausnahme des ersten Lebensmonates im zentralen, dem Follikellumen zugekehrten Saum eine wechselnde Anzahl von kleinen und größeren stark lichtbrechenden, nach den Reaktionen beurteilt aus ölsäurehältigem Fett bestehende Körnchen, deren Anzahl im Laufe des Lebens bis zum Greisenalter kontinuierlich zunimmt und die vielleicht mit der Sekretbildung in Zusammenhang stehen dürften.

Den Inhalt der Follikeln bildet eine eigenartige als Schilddrüsenkolloid bezeichnete Substanz. Diese nur morphologisch, aber nicht chemisch definierte Kolloidsubstanz ist bald mehr fest, bald mehr weich und dünnflüssig, in Wasser, Alkohol, Äther und verdünnten Säuren unlöslich, in Essigsäure und starken Alkalien aufquellend und erweist sich im allgemeinen als acidophil. Sie färbt sich mit sauren Anilinfarbstoffen, insbesondere mit Eosin, zeigt nach der Färbung nach *van Gieson* einen orangeroten Ton, während das Bindegewebe, sowie das Hyalin leuchtend fuchsinrot gefärbt ist. Im Allgemeinen wird das Kolloid durch basische Anilinfarbstoffe, sowie durch Hämatoxylin und spezifische Schleimfärbemittel nicht gefärbt, doch erscheint es manchmal auch leicht basophil. Das in den Follikeln eingeschlossene Kolloid wird übereinstimmend von fast allen Autoren als Sekretionsprodukt der Epithelzellen betrachtet. Nur in geringem Ausmaße soll dasselbe auch durch Untergang von Zellen entstehen. *Langendorff* unterschied in den mit *Ehrlich-Biondi* gefärbten Schilddrüsenschnitten Hauptzellen und Kolloidzellen, von welchen die ersten ungefärbt, die letzten rot mit grünen Kernen erscheinen. Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse wurde seither von mehreren Autoren *(Andersson, Bozzi, Galleotto, Hürthle, L. R. Müller, E. Schmidt)* genauer studiert. Auf Grund dieser Untersuchungen wird heute wohl allgemein angenommen, daß im Protoplasma der Epithelzellen spezifische Körnchen gebildet werden, welche weiterhin aufquellen und dann in Form von kleineren oder größeren Tröpfchen aus dem Zelleibe austreten und den Inhalt der Follikeln bilden. Entsprechend den einzelnen Phasen in der sekretorischen Tätigkeit der Zellen sind in denselben Strukturveränderungen wahrzunehmen. Der ursprünglich flüssige Follikelinhalt gewinnt erst weiterhin durch Eindickung und sekundäre Veränderungen die eigenartige Kolloidbeschaffenheit.

Nach der treffenden Bezeichnung von *F. Kraus* läßt das Mikroskop die fertige Glandula thyreoidea als eine Vorratsdrüse erscheinen. Schon mit Rücksicht auf die ständige Produktion des Kolloids ist aber anzunehmen, daß ein Teil des Sekretes in die Blutbahn abgegeben wird. Über die Abführwege des Kolloids bestehen allerdings verschiedene Ansichten.

Der Übertritt dieses Sekretes in die Lymph- beziehungsweise Blutbahn kann durch Dehiszenz des Epithels und Durchbruch der Kolloidmasse in die Lymphräume *(Biondi)* oder auf dem Wege von Intercellulargängen *(Hürthle)* und endlich möglicherweise durch osmotische Vorgänge *(Lewandowski)* erfolgen. Sichergestellt ist das Vorkommen einer mit dem Kolloid anscheinend identischen Substanz in den Lymphgefäßen.

Über die Beeinflussung des Sekretionsvorganges durch nervöse Erregungen und andere Momente liegen wohl einige Angaben vor, die aber eine Entscheidung der Frage nicht bringen. *Hürthle* gelang es nicht, durch elektrische Reizung der Schilddrüsennerven im histologischen Bilde der

Sekretion entsprechende Veränderungen nachzuweisen. *Katzenstein* hat nach Durchschneidung des Nervus laryngeus superior und inferior der einen Seite histologisch eine Degeneration der Schilddrüse auf beiden Seiten beobachtet. Doch konnte *Martini* nach der Resektion der Drüsennerven keine Differenz gegenüber dem normalen Gewebe und *A. Exner* keine Differenz im Jodgehalte der Schilddrüse nachweisen.

Neuestens zeigte *Wiener*, daß das Pilocarpin wirkungslos auf die Schilddrüse ist, das Adrenalin eine Vermehrung des Thyreoglobulingehaltes hervorruft. Besonders wirksam erwies sich die Darreichung von Jodnatrium, welches zunächst eine Thyreoglobulinvermehrung (Hypersekretion) der Schilddrüse, in zweiter Linie eine Unterdrückung der vikariierenden Hypertrophie, wenn eine Drüse früher entfernt wurde, ja sogar wahrscheinlich eine Atrophie hervorrief. Thyreoidin wirkte auf die Schilddrüse im Prinzipe identisch, aber quantitativ viel geringer als anorganische Jodverbindungen.

Nach *Wyss, E. A. Schaefer* sollen die Zellen der Schilddrüse auf Pilocarpin mit ähnlichen Veränderungen reagieren wie die Zellen echter sezernierender Drüsen. *Hürthle* beschrieb bei Hunden histologische Zeichen vermehrter Drüsentätigkeit nach Unterbindung des Gallenganges und glaubte, daß die in das Blut übergetretene Galle das Schilddrüsengewebe zur Sekretion anrege. Doch konnte *Müller* diesen Befund an Katzen, die nach der Unterbindung des Gallenganges hochgradig ikterisch waren, nicht bestätigen, bei Hunden wohl eine Vergrößerung der Follikeln und kolloidstrumenähnlichen Bau des Gewebes feststellen. Diese Veränderungen werden jedoch von ihm, sowie von *Lewandowsky* auf akute Degeneration der Drüse bezogen.

H. Wiener fand nach Entfernung des Ganglion cervicale infimum eine Abnahme der Zellmasse, eine Atrophie und gleichzeitig eine Abnahme des Thyreoglobulingehaltes der Schilddrüse der gleichen Seite. Die Durchschneidung des 5. und 6. Rückenmarknerven ergab nur eine Abnahme des Schilddrüsengewichtes ohne gleichzeitige Verminderung des Thyreoglobulins, so daß nach *Wiener* die Rami communicantes dieser Rückenmarksnerven als Wurzeln der sympathischen Drüsennerven anzusehen sind, die aber offenbar nur trophische Fasern für die Schilddrüse führen, während die sekretorischen Fasern einen anderen Ursprung haben dürften.

Chemie der Schilddrüse.

Aus älteren Untersuchungen über die chemischen Bestandteile der Schilddrüse (*Kühne, Oidtmann, Bubnow, Gurlay, Morkuton, Notkin, Drexel, Hutchinson*) geht hervor, daß in dem Organ Eiweißkörper, und zwar sowohl Albumine als auch phosphorhältige Nucleoproteide, ferner Albumosen, Leucin, Xanthin, Hypoxanthin, Paramilchsäure, Bernsteinsäure und von anorganischen Substanzen Kochsalz und oxalsaurer Kalk vorhanden sind.

Im Jahre 1895 gelang es *E. Baumann* den Nachweis zu erbringen, daß die normale Schilddrüse Jod in organischer Bindung in erheblicher Menge enthält. *Kocher* hatte schon früher auf Grund der günstigen Einwirkung der Jodpräparate bei Strumen die Vermutung ausgesprochen, daß das Jod ein normaler Bestandteil der Schilddrüse sei.

Der Jodgehalt normaler Schilddrüsen des Menschen und der Tiere beträgt 0·3—0·9 *mg* Jod auf ein Gramm Trockensubstanz. Die ganze

Drüse enthält 2—9 *mg*, im Durchschnitt nach *Aschbacher* 6·48 *mg* Jod. Die Schilddrüsen von Embryonen und Neugeborenen sind frei von Jod, das demnach erst mit der Nahrung zugeführt und anscheinend in der Schilddrüse aufgespeichert wird. Bei Kindern ist der Jodgehalt geringer, nach *Jolin* im Alter von 1—10 Jahren 0·145 *mg*, nach *Aschbacher* im Durchschnitt bis zum 25. Jahre 2·43 *mg*, vom 25.—30. Jahre 8·98 *mg*, über 50 Jahre 4·6 *mg*. Von den Tieren haben die Pflanzenfresser einen hohen, die Omnivoren einen geringeren, die Karnivoren den niedrigsten Jodgehalt der Schilddrüse. Bei letzteren kann er sogar ganz vermißt werden.

Der Jodgehalt der Schilddrüse kann geradezu als Maß für die Größe der Zufuhr von Jod (in der Nahrung oder medikamentös) betrachtet werden. Nach *Jolin*, welcher den Durchschnittsgehalt der normalen menschlichen Schilddrüse an Jod mit 8·5 *mg* angibt, steigt der Jodgehalt bei Jodbehandlung bis auf 15·6 *mg*. Nach *Baumann* ist der Jodgehalt der Schilddrüse in Gegenden, wo Kropf endemisch vorkommt (Freiburg), bei hohem Schilddrüsengewicht am niedrigsten, während Schilddrüsen aus kropffreien Gegenden (Hamburg, Berlin) umgekehrt bei geringem Gewicht hohen Jodgehalt aufweisen. Der absolute Jodgehalt von strumösen Schilddrüsen ist aber bedeutend erhöht, bis zu 50 und selbst 100 *mg* Jod. *Oswald* zeigte dann, daß der Jodgehalt der Schilddrüse mit dem Kolloidgehalt parallel geht. Während rein parenchymatöse Kröpfe und Basedowstrumen, sofern sie parenchymatös sind, ferner rein fibröse Kröpfe, zystisch entartete Kropfpartien, hyperplastische Kalbskröpfe jodfrei oder äußerst jodarm sind, zeigen die kolloidreichen Kröpfe einen auffallend hohen Jodgehalt. Nach *Oswald* nimmt das Jod bei starker kolloider Degeneration wieder ab und verschwindet sogar vollkommen.

Das Jod ist entgegen der ursprünglichen Angabe von *Baumann* in nahezu allen menschlichen Organen nachzuweisen. Allerdings ist die Schilddrüse 8—10mal reicher an Jod als die anderen Organe (Hypophyse, Leber, Niere, Ovarium). Nach *Baldi* findet sich in der Schilddrüse auch Brom vor, nach *Gautier* und *Bertrand* in der Schilddrüse und in den ektodermalen Organen Arsen. Das Vorkommen von Arsen wird von anderer Seite (*Hödelmoser*) bestritten. Der von *Fürth* und *Schwarz* nachgewiesene Cholingehalt der Schilddrüse sei bereits hier erwähnt.

Der für die Schilddrüse charakteristische und wichtigste Bestandteil, das Jod, kommt, wie schon *Baumann* gefunden hat, an einen Eiweißkörper gebunden vor. *Baumann* nannte den spezifischen Eiweißkörper der Schilddrüse Thyreoidin und später **Jodothyrin.** Das Jodothyrin wird durch mehrstündiges Kochen der Schilddrüse mit 10%iger Schwefelsäure und Extraktion des Rückstandes mit 90%igem Alkohol gewonnen.

Nach *Oswald* ist das Schilddrüsenkolloid ein Gemenge von zwei Eiweißkörpern, **Thyreoglobulinen.** Der eine Eiweißkörper ist jodhältig und gibt nach Einwirkung kochender Mineralsäuren als hydrolytisches Spaltungsprodukt das Jodothyrin, das somit als ein besonderer Atomenkomplex im großen Eiweißmolekül des Thyreoglobulins zu betrachten ist. Wie *Oswald* neuestens zeigen konnte, wird das Jodthyreoglobulin auch unter dem Einfluß des Trypsins nach mehrwöchentlicher Einwirkung in seine tiefen hydrolytischen Spaltungsprodukte zerlegt, wobei das Jod aus seiner Bindung gelöst und in den ionisierten Zustand übergeführt wird. Der zweite Eiweißkörper ist jodfrei, phosphorhältig und ein Nucleoproteid.

Das Jodthyreoglobulin bildet weitaus den größten Teil, $^1/_3$—$^1/_2$ des Trockengewichtes der normalen Schilddrüse und $^3/_4$ und mehr der Kolloidkröpfe. In hyperplastischen und Basedowstrumen ist das Jodthyreoglobulin vermindert, der phosphorhältige Eiweißkörper in vermehrter Menge vorhanden. Das aus der Schilddrüse erhaltene Thyreoglobulin hat keinen konstanten Jodgehalt, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß in der Schilddrüse neben jodhältigem noch jodfreies Thyreoglobulin vorkommt. Der relative Jodgehalt des gesamten Thyreoglobulins ist um so kleiner, je fortgeschrittener die kolloide Entartung ist. In kolloidfreien Strumen findet sich nur jodfreies Thyreoglobulin.

Oswald glaubt, daß das Thyreoglobulin im Innern der Follikel gebildet und erst beim Austritt jodiert oder vielleicht nach der Jodierung als Kolloid in den Follikelraum ausgeschieden wird. Nach ihm ist die Produktion des Jodthyreoglobulins die physiologische Funktion der Schilddrüse. Diese Substanz ist das physiologisch wirksame Sekret. Der Grad der Wirksamkeit ist von der Höhe des Jodgehaltes abhängig. Das Thyreoglobulin aus Kröpfen hat die gleiche physiologische Wirksamkeit, wie das aus normalen Schilddrüsen. Das jodfreie Thyreoglobulin zeigt keinen physiologischen Effekt.

Nach der Anschauung *Oswalds* können die Kröpfe und somit auch der Kropf bei Morbus Basedow nicht als Zeichen einer vermehrten Schilddrüsentätigkeit betrachtet werden. Auf Grund der Jodarmut sind vielmehr parenchymatöse Strumen als funktionell minderwertig anzusehen. Sie scheiden überhaupt kein Sekret aus oder ein physiologisch weniger wirksames als normale Schilddrüsen. Gegenüber *Oswald* erklärt *F. Kraus* mit Berechtigung die Jodarmut der Basedow-Struma durch eine Abnahme der Speicherungsfähigkeit, beziehungsweise durch überschnelle Verausgabung der Drüse. Eine Hyperfunktion solcher Schilddrüsen kann auch *Oswald* nicht in Abrede stellen, doch meint er, es handelt sich hierbei wohl um eine Mehrbildung von Schilddrüsensekret, doch um ein minderwertiges Sekret.

Anatomie der Glandulae parathyreoideae.

Der zweite Teil des Schilddrüsenapparates, die Glandulae parathyreoideae oder Epithelkörperchen *(Kohn)*, sind entwicklungsgeschichtlich und funktionell von der Schilddrüse in weitem Ausmaße unabhängige Organe, die aber topographisch-anatomisch mit ihr in enger Beziehung stehen. Es sind das beim Menschen nierenförmig gestaltete, 3—15 *mm* lange und 2—4 *mm* breite und dicke, gelbbraune bis braunrote Körperchen, die sich in der Regel in der Anzahl von zwei an jedem Schilddrüsenlappen so gelagert finden, daß man eine Gl. parathyr. superior posterior und eine Gl. parathyr. inferior anterior unterscheiden kann. Das obere Körperchen liegt gewöhnlich an der dorsalen Fläche und am oberen Rande eines knotigen Fortsatzes der Schilddrüse, des Processus pyramidalis. Beim Aufsuchen desselben hält man sich an den Verlauf der Arteria thyreoidea inferior. Das untere Epithelkörperchen ist weniger konstant am unteren Rande dieses Fortsatzes, oft auch am unteren Pole und an der medialen Fläche der Schilddrüse anzutreffen. Zuweilen finden sich auch beim Menschen überzählige, sogar bis in den Brustraum herabreichende

Epithelkörper. Manchmal werden durch Läppchenbildung der Hauptorgane akzessorische Körperchen vorgetäuscht.

Die überaus reichlichen arteriellen Gefäße stammen aus der Arteria thyreoidea inferior. Die Venen münden in den lateralen Teil des Schilddrüsengeflechtes. Nerven sind bisher anatomisch nicht nachgewiesen.

Histologie der Glandulae parathyreoideae.

Histologisch zeigt die Glandula parathyreoidea eine gewöhnlich allseitig geschlossene Kapsel aus fibrillärem Bindegewebe, von welcher zarte, kapillare Blutgefäße führende Septa in das Parenchym eindringen und dieses durch ihre netzartige Vereinigung in mehr oder minder regelmäßige, zylindrische Epithelstränge zerteilen, welche die Maschen des Netzes ausfüllen. Manchmal erscheint das Parenchym als eine einzige zusammenhängende, von einem sehr dichten Kapillarnetz durchzogene Zellenmasse. In anderen Fällen wird das Parenchym durch starke Vermehrung des Bindegewebes in einzelne läppchen- oder follikelähnliche Bildungen zerklüftet. Nicht selten finden sich alle drei Bautypen nebeneinander in einer Drüse, zuweilen beherrscht nur eine Form das ganze Organ.

Das Parenchym besteht der Hauptmasse nach aus ziemlich großen, polygonalen Zellen, mit schlecht färbbarem Protoplasma und ziemlich intensiv gefärbtem Kern, den sogenannten Hauptzellen. Der Kern dieser Zellen ist ungefähr von der Größe eines Erythrocyten, besitzt ein netzförmig angeordnetes Chromatingerüst und mehrere Kernkörperchen. Eine zweite Gruppe von Zellen ist oxyphil, sie haben ein zart granuliertes, mit Eosin und anderen sauren Farbstoffen stark färbbares Protoplasma und einen kleinen zentral gelegenen Kern. Die oxyphilen Zellen sind im allgemeinen kleiner, als die Hauptzellen. Zwischen beiden Zellformen sieht man alle möglichen Übergänge. Eine von manchen Autoren als besondere Gruppe abgeschiedene Zellform findet sich der Bindegewebskapsel und den bindegewebigen Sepsis anliegend als eine radiär oder senkrecht auf die Verlaufsrichtung der Septa palissadenförmig angeordnete Reihe von kubischen oder zylindrischen Elementen mit elliptischen Kernen.

Die zahlreichen, ein engmaschiges Netz bildenden kapillaren Blutgefäße sind teils von einem zarten Bindegewebsmantel umscheidet, teils liegen ihre Endothelzellen direkt den Epithelzellen an. Mitunter, besonders im höheren Alter, werden die Arterien von weiten Lymphräumen begleitet. Nach *Sacerdotti* und *Anderson* verlaufen im interstitiellen Gewebe längs der Gefäße und diese in Form von Geflechten umspinnend Nervenfasern, welche auch zwischen die Epithelien eindringen können.

Für das Vorhandensein eines Sekretionsvorganges spricht zunächst schon der histologische Befund von Fettkörnchen in den Epithelzellen der menschlichen und tierischen Epithelkörperchen. Solche sind bereits in den ersten Lebensmonaten nachzuweisen und ihre Menge nimmt mit dem Alter zu, doch ist sie von dem Ernährungszustande unabhängig. *Petersen* fand ferner in den menschlichen Epithelkörperchen jeden Alters Glykogen, unregelmäßig verteilt, in den Hauptzellen viel, in den oxyphilen Zellen in geringer Menge. Auch das Bindegewebe und die Blutgefäße enthalten Glykogen. Dieser Befund ist von *Guizetti*, *v. Verebély*, *Yanase* bestätigt

worden. *H. Koenigstein* betrachtet auf Grund der histologischen Bilder das Glykogen als Sekretionsprodukt der Epithelkörper.

Nicht selten findet man in den Glandulae parathyreoideae herdweise, insbesondere an den Randpartien Kolloid, das zuweilen den Inhalt ähnlicher Follikel bildet wie in der Schilddrüse. Man sieht eine follikelähnliche Anordnung der oxyphilen Zellen, und in einem weiteren Stadium trifft man im Zentrum dieser Follikel eine kolloide, meist kugelige Einlagerung, deren Rand sich mit Eosin gut färbt. Die Zellen der Follikel gruppieren sich weiterhin in Form eines Drüsenschlauches um das Kolloid. Überdies sind auch Kolloidmassen innerhalb größerer Zellhaufen gelagert *(Petersen)*.

Die **chemische Untersuchung** der Epithelkörperchen steht noch aus. Nachgewiesen ist das Vorhandensein von Jod *(Gley)*, doch fanden *Chenu* und *Morel* in den beiden äußeren Epithelkörperchen von Hund und Kaninchen weniger als 0·025 *mg* Jod, viel weniger als im gleichen Gewicht des Schilddrüsengewebes.

Nach *Berkeley* und *Beebe* enthalten die Epithelkörperchen ein Nucleoproteid von spezifischer Wirksamkeit.

Entwicklungsgeschichte der Halsorgane.

Für das Verständnis der anatomischen Verhältnisse der Glandulae parathyreoideae und ihrer Beziehungen zur Schilddrüse ist die Kenntnis der Entwicklungsgeschichte der Halsorgane notwendig. In Kürze wäre hierüber folgendes zu sagen.

An dem dritten und vierten Kiemenbogen legen sich sehr frühzeitig epitheliale Verdickungen an, und zwar je eine Verdickung an der dorsalen beziehungsweise kranialen und der ventralen beziehungsweise sakralen Seite der dritten und vierten Kiementasche beiderseits. Die ventrale Verdickung der dritten Kiementasche entspricht der definitiven Thymusanlage, sie wird als Thymus III bezeichnet. Über die Bedeutung der epithelialen Anlage an der ventralen Seite der vierten Kiementasche weichen die Angaben insoferne auseinander, als man sie früher ganz allgemein als sogenannte laterale Schilddrüsenanlage betrachtete, während man heute in dieser gleichfalls eine Anlage der Thymus, der s. g. Thymus IV, erblickt.

Die früher geltende Vorstellung, daß die Schilddrüse aus den zwei ventralen Anteilen der vierten Kiementasche und aus einer median in der Rachenhöhle befindlichen Anlage sich entwickelt, wurde durch die Ergebnisse neuerer Untersuchungen dahin korrigiert, daß die seitlichen Kiementaschen gar nicht zur Thyreoidea, sondern zur Thymusanlage gehören, daß eine eigene Anlage für die seitlichen Schilddrüsenlappen gar nicht besteht. Diese Ansicht wird durch einen Befund von *Maresch*, dem *Peucker* bald darauf einen völlig analogen anschließen konnte, gestützt. In diesen Fällen waren beim Menschen bei absolutem Mangel der Schilddrüse die Epithelkörper und die Thymusreste vollzählig vorhanden. Die Seitenlappen der Schilddrüse gehen somit aller Wahrscheinlichkeit nach aus einer Ausbuchtung der medianen Schilddrüsenanlage hervor.

Die Epithelkörper entwickeln sich aus den dorsokranialen Verdickungen der Kiementaschen, und zwar aus der dorsalen Region der dritten Kiementasche das **Epithelkörperchen III.** aus jener der

vierten Kiementasche das **Epithelkörperchen IV.** Neben dem letzteren findet man zuweilen einen cystischen, mit einfachem Pflasterepithel ausgekleideten Hohlraum, den man als postbranchialen Körper bezeichnet. Dieser entwickelt sich aus einem Seitenteile der vierten Kiementasche.

Im weiteren Verlaufe der Entwicklung tritt der ganze Komplex der aus der vierten Kiementasche hervorgegangenen Gebilde mit der Schilddrüse in innige Beziehungen und wird weiterhin von derselben überwuchert, so daß man bei manchen Tierarten den Epithelkörper IV, nebst der Thymus IV und eventuell mit dem postbranchialen Körper innerhalb der Schilddrüse vorfindet und mit Rücksicht auf diese Topographie als **inneren Epithelkörper** bezeichnet.

Richtiger wäre es wohl, diese Gebilde, dem Beispiele französischer Autoren folgend, mit Rücksicht auf ihre Genese Kiemendrüsen, Glandulae branchiales parathymicae und parathyreoideae zu benennen und weiters zur näheren Kennzeichnung noch die den Kiemenbögen entsprechende Numerierung III und IV hinzuzufügen.

Für den Menschen kann die topographische Bezeichnung innerer und äußerer Epithelkörper nicht verwendet werden, denn es liegen beide außerhalb der Schilddrüse. Die Glandula branchialis parathyreoidea III befindet sich hier am aboralen Pole der Schilddrüse, es ist das der untere Epithelkörper. Die Glandulae parathyreoidea IV, welche dem inneren Epithelkörper vieler Tiere entspricht, liegt beim Menschen an der dorsalen Fläche und nahe dem oberen Rande der Schilddrüse, ist also das obere Epithelkörperchen.

Vergleichende Anatomie der Glandulae parathyreoideae.

Die geschilderten Halsorgane finden sich bei den verschiedenen Tierarten schon in der Anlage nicht immer vollzählig. Das beständigste aller dieser Bildungen ist die Thymus III, ziemlich allgemein sind auch die Anlagen der beiden Epithelkörperchen verbreitet. Die Anlage des Epithelkörpers III wurde bisher niemals vermißt. Nach den Untersuchungen von *A. Pepere* entwickelt sich bei den Säugetieren und auch beim Menschen konstant mit der Thymus ein persistierendes akzessorisches Parathyreoidealsystem, welches entwicklungsgeschichtlich von der 3. Kiementasche abstammt, und das in der Thymus oder in der Region der Thymus in Form von einzelnen Epithelzellgruppen oder größeren Inseln parathyreoidalen Gewebes besonders gut beim Kaninchen zeitlebens nachweisbar ist.

Im allgemeinen entwickeln sich alle embryonalen Anlagen der Epithelkörper zu definitiven Organen. Weiters treten in den topographischen Beziehungen zur Schilddrüse Wandlungen ein, so daß man bei den einzelnen Tierarten und Individuen eine große Mannigfaltigkeit der anatomischen Verhältnisse antreffen kann.

Am konstantesten ist die Lagerung der Epithelkörperchen bei der Katze. Die Glandula parathyreoidea III liegt als äußeres Epithelkörperchen der Dorsalfläche der Schilddrüse zumeist am oberen Pol, mitunter auch in der Mitte an. Die Glandula parathyreoidea IV ist als inneres Epithel-

körperchen mehr oder weniger tief in das Gewebe der Schilddrüse etwa ihrer Mitte entsprechend eingebettet.

Eine ähnliche Lagerung trifft man beim Hunde an. Das äußere Epithelkörperchen liegt in einer Einbuchtung des oberen Schilddrüsenpoles, das innere im oberen Drittel oder in der Mitte der Thyreoidea gleichfalls im Innern des Gewebes. Überzählige Epithelkörperchen kommen beim Hunde nicht allzu selten vor, während solche bei der Katze fast niemals anzutreffen sind.

Abweichend sind die Lagerungsverhältnisse bei den Wiederkäuern. Beim Schaf und bei der Ziege ist die Glandula parathyreoidea III kranialwärts gewandert, so daß man sie an der inneren Fläche der Submaxillardrüse oder an der Teilungsstelle der Carotis vorfindet. Die Glandula parathyreoidea IV liegt als inneres Epithelkörperchen in der Mitte der Schilddrüse eingebettet.

Auch beim Kaninchen bleibt die Glandula parathyreoidea IV mit der Schilddrüse in Beziehung und ist im Innern derselben zu finden, die Glandula parathyreoidea III liegt als äußeres Epithelkörperchen etwa $^1/_2$ bis $1^1/_2$ *cm* unterhalb der Schilddrüse, typisch der Carotis angelagert und an einem zarten arteriellen Gefäßstiel hängend. Sie ist etwa 4—6 *mm* lang, $1^1/_2$ *mm* breit und hat ein Gewicht von 4—6 *mg*. Wie *Erdheim* gefunden hat und *Pepere* bestätigen konnte, sind beim Kaninchen zahlreiche akzessorische Epithelkörperchen in der Thymus nachzuweisen. Bei anderen Nagern liegt nach den Untersuchungen von *Cristiani* ein Epithelkörperchen in das Schilddrüsengewebe eingebettet oder über die Oberfläche hinausragend. Eine Glandula parathyreoidea III fehlt zumeist, nur bei der Feldmaus liegt ein Epithelkörper frei am oberen oder unteren Rande der Schilddrüse. *Erdheim* fand bei der Ratte außer dem in der Schilddrüse gelegenen Körperchen nur selten noch ein zweites größeres, in jedem Falle aber eine mehr oder minder große Zahl von kleinen und kleinsten akzessorischen Epithelkörperchen auf der Strecke zwischen Hauptepithelkörper und Thymusspitze verstreut, in und an der Schilddrüse, unterhalb des unteren Schilddrüsenpols, um die Thymusspitze herum oder in der letzteren.

Beim Affen trifft man gar nicht selten die beiden Epithelkörper extrakapsulär der lateralen Schilddrüsenfläche angelagert vor. Bei Macacus Rhesus liegt häufig ein äußeres Epithelkörperchen an der lateralen Fläche ungefähr in der Mitte der Schilddrüse, seltener am oberen oder unteren Pole. Den anderen Epithelkörper findet man in die Substanz der Schilddrüse eingelagert nahe der inneren Fläche, etwa in der Mitte des Organes. Dieses Körperchen ist gewöhnlich das größere.

Bei den Vögeln liegt der ganze Schilddrüsenapparat im Brustraume an beiden Seiten der Luftröhre und besteht aus der Schilddrüse und den an ihrem oberen oder unteren Pole befindlichen 1—2 Epithelkörperchen.

Bei der Schildkröte fanden *Doyon* und *Kareff* an der Basis des Halses in der Nähe der Thymus beiderseits ein Epithelkörperchen von gelber Farbe.

Bei den Fischen ist nur die an der Teilungsstelle der Arteria branchialis gelegene Schilddrüse bekannt.

Physiologie des Schilddrüsenapparates.

Historisches.

Die Schilddrüse wurde schon sehr frühzeitig als ein Organ betrachtet, welchem bestimmte physiologische Funktionen zukommen. Wie aus den Darstellungen der älteren Anschauungen über die Schilddrüse (*Horsley* [1891], *Hellin* [1893], *Langendorff* [1899]) hervorgeht, waren, so lange man über den Bau des Organes nicht näher unterrichtet war, über seine physiologische Bedeutung die abenteuerlichsten Vorstellungen verbreitet. Man betonte die Wichtigkeit der Schilddrüse für die Plastik und Konfiguration des Halses, man hielt sie für ein Polster des Kehlkopfes, für einen Resonanzboden der Stimme usf.

Die älteste unter Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse und insbesondere der reichlichen Vaskularisation der Schilddrüse aufgestellte Theorie erblickte in ihr ein Regulationsorgan für die Gehirnzirkulation. Tatsächlich ist die Thyreoidea mit ihren äußerst zahlreichen arteriellen und venösen Gefäßen, welche mit den großen Blutbahnen des Schädels in direktem Konnexe stehen und dann mit ihrem enorm entwickelten Capillarnetz dem Blutstrome, der dem Gehirne zufließt und von dort abströmt, gewissermaßen vorgeschaltet. Bei der Betrachtung dieser Verhältnisse konnte leicht die Vorstellung auftauchen, daß die Schilddrüse als Blutreservoir des Gehirnes dient, indem sie bei Zirkulationsänderungen ein Andrängen von Blut zum Gehirn verhindern, andrerseits auch große vom Gehirn abfließende Blutmengen in ihre Bluträume aufnehmen kann.

Diese alte Lehre ist in neuerer Zeit in modernisiertem Gewande von *E. v. Cyon* vorgeführt worden. *v. Cyon* meint, daß die in der Schilddrüse gebildete aktive Substanz, das Jodothyrin, die druckregulatorischen Nervenapparate des Herzens zu erhöhter Tätigkeit anregt. Auf diese Weise wird der Blutdruck herabgesetzt und die Zirkulation verlangsamt. Zugleich soll die zentrale Vaguserregung auf dem Wege der in den Bahnen dieses Nerven zur Schilddrüse ziehenden Vasodilatoren eine Erweiterung der Schilddrüsengefäße herbeiführen, wodurch der Blutzufluß zum Gehirn weiter vermindert wird.

Wir werden erst nach der Besprechung der Wirkungen der Schilddrüsenextrakte in die Lage kommen, die Voraussetzungen der Theorie *Cyons* auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Hier sei nur bemerkt, daß die so notwendigen und leicht beizubringenden experimentellen Beweise für eine Veränderung der Hirnzirkulation unter dem chemischen oder nervösen Einflusse der Schilddrüse bisher nicht vorliegen.

Eine schon zum Teil im Altertum behauptete und dann besonders von *J. F. Meckel* vertretene Ansicht postulierte innige physiologische Beziehungen zwischen der Schilddrüse und den weiblichen Genitalorganen. Ihre Stützen bildeten die Beobachtungen über die besondere Größe der Schilddrüse bei Frauen, ihre Anschwellung während der Menstruation, bei der Defloration und namentlich während der Gravidität.

Die Anschwellung der Thyreoidea während der Menses und namentlich in der Schwangerschaft ist auch in neuerer Zeit von guten Beobach-

tern konstatiert worden. Ein Teil dieser Größenzunahme kann vielleicht auf den allgemeinen Gefäßturgor bezogen werden. Wir werden aber hören, daß zwischen der Schilddrüse und den Keimdrüsen tatsächlich biologische Beziehungen bestehen.

Nach einer bereits auf die Kenntnis des histologischen Baues und unter Berücksichtigung der Strukturanalogien der Schilddrüse mit den Lymphdrüsen und der Milz aufgebauten, zum erstenmal von *Tiedemann* ausgesprochenen Ansicht sollte die Schilddrüse mit der Blutbildung im Zusammenhange stehen und in dieser Beziehung die Milz unterstützen, ja sogar vertreten können. Auch für eine Beeinflussung der Blutbildung, allerdings auf indirektem Wege, bringen die neueren Erfahrungen einige Belege bei.

Die Lebenswichtigkeit und die funktionelle Bedeutung des Schilddrüsenapparates für den ganzen Organismus erhellte zum ersten Male aus den schweren Folgen, welche die Exstirpation desselben nach sich zieht.

In Hunderten von Tierversuchen und in zahlreichen Fällen von Totalexstirpationen des Kropfes beim Menschen ist festgestellt worden, daß die totale Entfernung der Schilddrüse von schweren, häufig zu letalem Ausgange führenden Erkrankungen gefolgt ist. Es waren aber zwei in der Erscheinungsweise und im Verlaufe völlig verschiedene Krankheitsbilder, welche nach dieser Operation beobachtet werden konnten. Einerseits eine rasch einsetzende, in schweren Krämpfen sich äußernde, offenkundig das Nervensystem betreffende Erkrankung, welche man wegen der Ähnlichkeit mit einem längst bekannten idiopathischen Krankheitsbilde des Menschen **Tetanie** benannte und andrerseits ein mehr chronisch sich entwickelnder Zustand, der durch Ernährungsstörungen der verschiedensten Art, beim Menschen insbesondere durch eigenartige ödematöse Schwellung der Haut, durch Abnahme der Geisteskräfte und bei jugendlichen Individuen durch eine auffällige Hemmung des Wachstums charakterisiert war und welcher die Bezeichnung **Myxoedème postopératoire** *(Reverdin)* oder allgemeiner **Kachexia strumi-** resp, **thyreopriva** *(Kocher)* erhielt. Man betrachtete diese Krankheitsbilder nicht als wesensdifferente, sondern auf die Beobachtungen am Menschen gestützt, welcher nach Entfernung der Schilddrüse ebenso an akuten, als an chronischen Folgezuständen erkranken kann, als ätiologisch und pathogenetisch einheitliche Krankheiten, welche durch Übergänge miteinander verbunden sind.

Die Erklärung für die auffallende Tatsache, daß der Wegfall einer Organfunktion zwei völlig verschiedene Symptomenkomplexe herbeiführen könne, ist auf Grund von Tierversuchen in den verschiedensten Faktoren, im Alter der Tiere, in äußeren Bedingungen, wie die Umgebungstemperatur, in der Verschiedenheit der Tierspezies und der Ernährungsweise gesucht worden. Das entscheidende Moment schien das letztgenannte zu sein, denn es zeigte sich typisch, daß die Schilddrüsenentfernung bei Karnivoren stets eine tödliche Tetanie bedingte, während bei Herbivoren eine solche stets vermißt und nur Ernährungsstörungen in Form einer chronischen Kachexie oder im jugendlichen Alter Wachstumsstörungen beobachtet werden konnten.

Erst durch die Entdeckung der Glandulae parathyreoideae durch *Sandstroem* (1880) ist die Grundlage für eine zutreffende Deutung

dieser Differenzen im Verhalten der verschiedenen Tierarten geschaffen worden. Allerdings dauerte es auffallend lange, bis diese anatomische Basis für die experimentelle Forschung benutzt wurde. Erst 10 Jahre später ist vom französischen Physiologen *E. Gley* gezeigt worden, daß auch Pflanzenfresser, wie Kaninchen, an Tetanie erkranken, wenn man bei diesen Tieren nicht nur die Schilddrüsen, sondern auch die örtlich von diesen entfernt, an der Carotis gelegenen Glandules exstirpiert, also eine Thyroïdectomie complète ausführt.

Nachdem durch die gründlichen Untersuchungen *A. Kohns* die Anatomie der Glandulae parathyreoideae vollkommen aufgeklärt wurde, konnten im Jahre 1896 *Vassale* und *Generali* zeigen, daß beim Hunde die Entfernung aller Epithelkörperchen zur Tetanie führt, während umgekehrt die Exstirpation der Schilddrüse mit Erhaltung der Epithelkörper symptomlos vertragen wird. Diese Versuchsergebnisse wurden zwar in der Folge von mehreren Seiten bestätigt (*Rouxeau* 1896, *Gley* 1897, *Moussu* 1897, *Welsh* 1898, *Capobianco* 1899), doch traten in ihrer Deutung manche Divergenzen zutage. Die pathogenetische Bedeutung der Glandulae parathyreoideae bei der sogenannten Tetania strumipriva fand namentlich bei den Chirurgen nicht die entsprechende Würdigung.

Auf Grund eigener Versuche, in welchen nicht nur die Tetanie nach Epithelkörperentfernung, sondern auch das Auftreten von Wachstumsstörungen bei jungen Carnivoren nach Entfernung der Schilddrüsen und Schonung der Epithelkörper demonstriert wurde, habe ich (1901) die genetische Verschiedenheit der Tetanie und Kachexie betont und den für die Kropfoperation wichtigen Vorschlag gemacht, daß bei jeder Strumektomie die Epithelkörper unbedingt geschont werden sollen und nach Tunlichkeit auch ein Rest der Schilddrüse zurückgelassen werden möge.

Spätere Arbeiten von *Jeandelize* (1903), *Walbaum* (1903), *Pineles* (1904), *Erdheim* (1906), *Pfeiffer* und *Meyer* (1907), *Hagenbach* (1907), *Haberfeld* und *Schilder* (1909) brachten weitere Beiträge zur Kenntnis der Tetania parathyreopriva. Nur wenige Autoren (*Blum, Caro* [1903], *Kishi* [1904]) nehmen einen abweichenden Standpunkt in dieser Frage ein.

Heute kann es als feststehend betrachtet werden, daß die nach Entfernung des Schilddrüsenapparates auftretenden akuten nervösen Erkrankungen in ihrer Genese von der Schilddrüse unabhängig und nur durch Mitentfernung der Epithelkörper bedingt sind, daß die Tetanie somit durch Wegfall der Tätigkeit der Glandulae parathyreoideae hervorgerufen wird und richtig nur als **Tetania parathyreopriva** bezeichnet werden kann. Die Frage, ob diese nach der alleinigen Entfernung der Epithelkörper auftretende Krankheit völlig identisch ist mit jener, welche der totalen Thyreoparathyreodektomie folgt, ist allerdings noch nicht endgültig entschieden. Doch muß hervorgehoben werden, daß eine Differenz im Symptomenbilde bei derselben Tierart und gleichem Alter der verwendeten Tiere kaum wahrzunehmen ist. Es können nur Unterschiede in der Rapidität des Auftretens und in der Intensität der Erscheinungen vorkommen.

Die parathyreoprive Tetanie.

Die Folgen der Entfernung der Glandulae parathyreoideae beziehungsweise des ganzen Schilddrüsenapparates bei Tieren sind je nach der Spezies und dem Alter der Versuchstiere einigermaßen verschiedene. Neben der typischen in eigenartigen Muskelkrämpfen sich manifestierenden **akuten Tetanie** kommen auch andere, mit Lähmungserscheinungen verknüpfte akute Erkrankungen vor. Zuweilen sieht man abortive Formen, sowie eine nur in einer Übererregbarkeit der Nerven sich dokumentierende sogenannte **latente Tetanie**, letztere besonders nach partieller Parathyreoidektomie und endlich bei manchen Tieren eine mit verschiedenen trophischen Störungen einhergehende **chronische Tetanie.**

Das typische, beim Hund und bei der Katze am besten ausgeprägte Krankheitsbild der akuten Tetanie ist folgendes: Nach einer Latenz von 24—72 Stunden, während welcher schon Appetitlosigkeit, sogar völlige Verweigerung der Nahrungsaufnahme, gesteigerter Durst, zuweilen auch herabgesetzte Körpertemperatur und Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, sowie in der letzten Zeit das Phänomen der mechanischen Übererregbarkeit peripherer Nervenstämme wahrzunehmen sind, treten zunächst fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln des Kopfes, des Gesichtes, des Rückens und des Schwanzes auf. An den folgenden Tagen werden diese Muskelkrämpfe häufiger und intensiver; man bemerkt ein Wetzen an der Schnauze, steifen Gang, Auftreten mit dem Pfotenrücken, häufig auch eine durch tonischen Krampf bedingte eigenartige Stellung der Pfoten, daneben diffuse klonische Krämpfe in verschiedenen Muskelgruppen, insbesondere ein typisches, durch blitzartige Zuckungen hervorgerufenes Schütteln der einzelnen Extremitäten.

Im weiteren Verlaufe verbreiten sich die klonischen Krämpfe auf nahezu alle Muskeln des Körpers und es tritt dann ein sogenannter tetanischer Anfall ein. Ein solcher setzt mit stark gesteigerter Atem- und Herztätigkeit und weiterer Erhöhung der schon während der früheren Krämpfe angestiegenen Körpertemperatur auf 41—42·5 ° C ein. Plötzlich legt sich das Tier auf die Seite und zeigt äußerst frequente dyspnoische Atmung, die von einzelnen tiefen krampfhaften Inspirationen unterbrochen wird, oder es tritt Opisthotonus und tetanischer Zwerchfellkrampf ein und das Tier geht im Anfall an Erstickung zugrunde. Sehr häufig erholen sich jedoch die Tiere selbst von einem sehr schweren Anfalle, es wird die Atmung und die Herzaktion allmählich langsamer, die Temperatur sinkt sogar unter die Norm und es bleibt nur eine hochgradige Mattigkeit zurück. Nach einer kürzeren oder längeren Pause von einigen bis 48 Stunden verstärken sich die fibrillären Zuckungen zu einem neuerlichen Anfalle. Nach einigen Anfällen magern die Tiere sehr stark ab und gehen spätestens nach 10 bis 14 Tagen nach der Operation zugrunde. Der Sektionsbefund ist von einer häufig wahrnehmbaren Pneumonie abgesehen gewöhnlich ein negativer.

Gozzi beschrieb neuestens an parathyreoidektomierten Hunden regelmäßig wahrnehmbare schwere und ausgedehnte Läsionen der Leber, welche sowohl die Blutgefäße, als auch die Leberzellen betrafen.

Bei jungen Hunden beobachtet man eine etwas abweichende Form der Tetanie. Es treten zwar auch klonische Muskelzuckungen in einzelnen Regionen auf, doch am häufigsten sind Anfälle von tonischen Krämpfen in der Glottis, in den Respirations- und Extremitätenmuskeln. Der ganze

Körper und insbesondere die hinteren Extremitäten werden steif gestreckt, so daß man das Tier in dieser Seehundstellung frei in der Luft halten kann. Bei der häufigen Wiederholung solcher Anfälle entwickelt sich eine starre Lähmung der hinteren Extremitäten, welche bei der Fortbewegung am Boden nachgeschleift werden. Die Tiere gehen an aufsteigender Lähmung zugrunde.

Die totale Thyreoidektomie beim Kaninchen — zur sicheren Entfernung aller vier Epithelkörper muß bei dieser Tierart die Schilddrüse ganz exstirpiert oder doch zum großen Teile reseziert werden — führt gleichfalls zu einer äußerst akut verlaufenden Tetanie. Das Befinden der Tiere ist 1—3 Tage ungestört, dann sieht man Schwirren in den Masseteren, vereinzelte klonische Zuckungen in verschiedenen Muskeln; plötzlich tritt ein heftiger tetanischer Anfall ein und die Tiere gehen unter allgemeinen Erstickungskrämpfen zugrunde. Zuweilen genügt schon die Exstirpation der zwei äußeren Epithelkörperchen, um beim Kaninchen eine absolut tödliche und häufiger noch um eine chronisch verlaufende Tetanie hervorzurufen. Vielfach, namentlich wenn man an älteren Tieren arbeitet, tritt aber selbst nach der Exstirpation aller vier Epithelkörperchen keine tödliche Tetanie ein. *Haberfeld* und *Schilder* konnten zeigen, daß durch die Exstirpation der Thymus, beziehungsweise der in ihr enthaltenen akzessorischen Epithelkörperchen auch in solchen Fällen eine tödliche Tetanie erzeugt werden kann. Bemerkenswert ist, daß eine Anzahl von Tieren auch nach der Entfernung sämtlicher Epithelkörperchen am Leben bleibt.

Bei der Ratte erzeugte *Cristiani* (1893) durch Thyreoparathyreoidektomie eine Tetanie. Die Folgen der Zerstörung der Epithelkörper durch Kauterisation wurden von *Erdheim* genau beschrieben. Er unterscheidet 4 Grade der Tetanie bei Ratten. Die leichteste Form äußert sich in einem raschschlägigen Tremor der Extremitäten und vereinzelten gröberen Muskelzuckungen beim Aufheben des Tieres. Einen schwereren Grad stellen die spontan eintretenden klonischen Zuckungen, Zittern der Extremitäten, Zuckungen im Fazialisgebiete und Schwirren der ganzen Körpermuskulatur dar. Der dritte Grad zeigt sich in tonischen Krämpfen, die durch Abschnüren der Extremitäten künstlich ausgelöst werden können, aber auch spontan auftreten, im Laufen auf den geballten Pfoten, Streckkrämpfen der Extremitäten- und Rückenmuskeln. Als schwerste Erkrankungsform ist das Auftreten von epileptiformen Anfällen, beziehungsweise von Status epilepticus von mehreren Stunden Dauer anzusehen. Im ganzen zeigt die Tetanie der Ratten einen chronischen Charakter und äußert sich auch in weiterhin noch zu erwähnenden trophischen Störungen.

Die von *Pfeiffer* und *Meyer* beschriebene Epithelkörpertetanie der Mäuse verläuft in zwei Stadien. Zunächst sind nach einer Latenz von 12—24 Stunden Anfälle von klonischen Krämpfen mit tonischer Starre abwechselnd vorhanden, dann folgt das zweite Stadium mit lebhafter motorischer Unruhe, Ataxie und tonischer Starre. Die Tiere werden somnolent und gehen nach langer Agonie ein.

Bei Ziegen ist nach *Christens* nach der Parathyreoidektomie und, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, auch nach Exstirpation der Schilddrüsen mit den inneren Epithelkörpern eine stürmisch verlaufende Tetanie zu beobachten.

Bei Affen konnte *Horsley* nach der Totalexstirpation der Schilddrüse in einigen Fällen akute Tetanie beobachten und glaubte, daß die akut nervösen Folgeerscheinungen nur bei jugendlichen Tieren und solchen, welche in kälterer Umgebung gehalten werden, auftreten. Auch andere

Forscher (*Munk, Langhans, Murray, W. Edmunds, Kocher, v. Eiselsberg, Capobianco* und *Mazzioti*) berichteten über akute Tetanie bei Affen nach Totalexstirpation der Schilddrüse, bemerkten aber, daß die Krankheit nicht so regelmäßig zum Tode führt, wie bei Fleischfressern und vielfach Übergänge in ein chronisches Stadium von Kachexie mit ausgeprägter Apathie aufweist. Nach isolierter Exstirpation der vier Epithelkörper des Affen sah ich gesteigerte Nervenerregbarkeit, fibrilläre Zuckungen, endlich tetanische Anfälle, denen die Tiere erlagen. *Pineles* beschreibt eine symptomatisch gleiche, doch in ihrem Verlaufe mehr chronische Form der Tetanie bei Affen.

Bei Vögeln haben *Doyon* und *Jouty* durch Kauterisation der Epithelkörper eine typische Tetanie erzeugt. Bei Schildkröten sahen *Doyon* und *Kareff* nach Kauterisation der Epithelkörper zum Tode führende Lähmungen.

Es zeigt sich somit, daß bei allen untersuchten Tierarten durch die Entfernung beziehungsweise Zerstörung aller Glandulae parathyreoideae ein durch eigenartige Symptome im Gebiete des Nervensystems charakterisiertes Krankheitsbild zu erzeugen ist, welches nach kürzerer oder längerer Dauer zum Tode führt.

Die unblutige Ausschaltung der Epithelkörper ist mir in Versuchen, diese Organe bei der Katze durch Röntgenstrahlen oder Radiumemanationen zu zerstören, nicht gelungen.

In einigen vorliegenden Angaben über thyreotoxisches Serum (*Gontscharnkow, Mankowsky, Demoor* und *van Lint*) sind nach der Injektion solcher Sera einsetzende nervöse Erscheinungen und tetanische Muskelkrämpfe verzeichnet. In den sorgfältigen Versuchen von *Mac Callum*, welcher durch Immunisierung von Gänsen mit Epithelkörperchen des Hundes ein zytolytisches Serum für die Glandula parathyreoidea gewinnen wollte, konnten bei Hunden nach wiederholter Injektion dieser Sera weder klinische Erscheinungen des Funktionsausfalles der Epithelkörper, noch irgendwelche pathologisch-histologische Veränderungen an diesen Organen beobachtet werden.

Die **partielle Parathyreoidektomie** mit Hinterlassung von zwei Epithelkörpern, wie man sie bei Kaninchen, Ziegen und Schafen stets ausgeführt, wenn man die Schilddrüsen entfernt, denn es bleiben die äußeren Epithelkörperchen vollkommen intakt, hat zumeist keine nervösen Symptome zur Folge. Wenn aber die teilweise Entfernung der Epithelkörper mit kaum vermeidbaren Läsionen der zurückgelassenen Drüschen oder mit einer Schädigung ihrer Blutversorgung verbunden ist, wie bei den Karnivoren, dann sieht man fast immer mehr oder weniger schwere Symptome der Tetanie, die aber spontan zurückgehen. Solche passagere Tetanien konnte ich bei Hunden, bei einem Fuchs und auch an Affen wiederholt beobachten, wenn bei der reinen Schilddrüsenexstirpation die Ausschälung der Epithelkörper schwierig war und Quetschungen dieser Organe nicht vermieden werden konnten. Solche Tiere erholten sich nach sehr kurzer Zeit.

Nach der Entfernung von mehr als zwei Epithelkörpern gehört das Auftreten der Tetanie fast zur Regel, doch ist sie auch in diesen Fällen häufig nur vorübergehend. Wenn ein tödlicher Ausgang zu beobachten ist, dann findet man bei der Sektion das zurückgelassene Körperchen entweder atrophisch oder noch häufiger durch sekundäre Prozesse zerstört.

Bleibt aber ein Tier nach der partiellen Parathyreoidektomie (Entfernung von 2—3 Epithelkörperchen) zunächst symptomenfrei, so befindet es sich dennoch in einem Zustande der **latenten Tetanie.** *Vassale* beobachtete eine solche latente Tetanie zum ersten Male bei einer Hündin,

welcher 3 Epithelkörper entfernt wurden, und die an einer passageren Tetanie erkrankt, aber völlig genesen war und einmal sogar zwei nicht ausgetragene Junge geworfen hatte. Bei einer zweiten Gravidität 18 Monate nach der Operation trat im Anschluß an die Geburt von 4 Jungen und bei reichlicher Milchabsonderung plötzlich schwerste Tetanie ein, die erst durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz allmählich gebessert und geheilt wurde.

Das Auftreten einer Tetanie nach partieller Parathyreoidektomie bei graviden Tieren ist öfters beschrieben und weiters auch festgestellt worden (*Adler* und *Thaler)*, daß, wenn anscheinend völlig gesunde, teilweise parathyreoidektomierte Tiere gravid werden, zugleich mit der Gravidität ein Ausbruch der Tetanie erfolgt. *Fromme* konnte durch Injektion von Placentarextrakt bei solchen Tieren eine Tetanie provozieren. Dann hat *Rudinger* gezeigt, daß bei Katzen, denen nur die äußeren Epithelkörperchen exstirpiert waren, durch die Einverleibung von verschiedenen Giften (Atropin, Morphin, Ergotin, Calomel, Tuberkulin, tiefe Äthernarkose) eine passagere Tetanie erzeugt werden kann. Man muß wohl annehmen, daß in diesen Fällen eine relative Insuffizienz der Epithelkörperfunktion gewissermaßen latent vorhanden ist, so daß bei jeder hinzutretenden Störung des Stoffwechsels die Erscheinungen der Tetanie manifest werden.

Bei jeder akuten Tetanie sind neben den nervösen Erscheinungen noch sonstige Symptome, wie struppiges Fell, Haarausfall, Ekzeme, hochgradige Abmagerung zu beobachten, welche um so ausgesprochener sind, je länger das Tier die Operation überlebt. Ähnliche Folgen kann man auch bei partieller Parathyreoidektomie bei Kaninchen, die keine Tetanie bekommen und längere Zeit überleben, sehen. Solche Tiere sind in ihrem Ernährungszustande mehr oder weniger stark geschädigt.

Bei der Rattentetanie, welche einen auffallend chronischen Verlauf hat, beschreibt *Erdheim,* dessen Tiere 54—162 Tage die Operation überlebten, eine konstante Veränderung an den Zähnen. In der 6. bis 10. Woche treten auf der mit Schmelz überzogenen, vorderen Fläche der oberen und unteren Nagezähne opake, weiße Flecken auf, die von der Basis gegen die Spitze des Zahnes vorrücken. Es handelt sich um zirkumskripte, fehlerhafte Bildungen des Zahnschmelzes, der abfallen und zu einer Fraktur des Zahnes führen kann. Die oberen Nagezähne restituieren sich nach der Fraktur rasch. Nach Fraktur der unteren Zähne etablieren sich häufig nekrotisierende Geschwüre. Die Veränderungen an den Zähnen bedingen eine Verminderung der Nahrungsaufnahme, führen sogar zu hochgradiger Inanition und Kachexie der Tiere. Die histologische Untersuchung der Zähne zeigte, daß die trophischen Störungen in den Nagezähnen sehr bald nach der Epithelkörperläsion einsetzen und einerseits in einer mangelhaften beziehungsweise fehlenden Verkalkung des Dentins und andrerseits in Hypoplasien des Schmelzes bestehen.

Die Befunde von *Erdheim* an den Zähnen der Tetanieratten sind von *Pfeiffer* und *Meyer,* sowie von *Iselin* bestätigt worden. Der letztere Autor berichtet auch über Störungen des Knochenwachstums gefleckter Mäuse nach der Parathyreoidektomie. An noch wachsenden Tieren konnte er Zeichen des einfachen Wachstumsstillstandes ohne sekundäre Knochenverbildungen nachweisen.

Als Zeichen sonstiger trophischer Störungen beobachtete *Erdheim* bei einer Ratte mit chronischer Tetanie Kataraktbildung. Ferner wäre noch das ziemlich konstante Vorkommen von Albuminurie bei der Tetanie

der Tiere, auf welche *Pfeiffer* und *Meyer* zuerst hingewiesen haben, zu erwähnen. *Massaglia* glaubt, daß die Albuminurie, beziehungsweise eine Nephritis als Zeichen einer parathyreopriven Autointoxikation zu betrachten sind.

Sehr bemerkenswert sind die Angaben *Iselins* über den Einfluß der Parathyreoidektomie der Mütter auf die Nachkommenschaft. Die Nachkommen ektomierter Ratten zeigen an sich schon eine erhöhte elektrische Erregbarkeit und sind gegen die Parathyreoidektomie so empfindlich, daß sie schon nach 4—10 Stunden unter einer erschreckend heftigen Tetanie zugrunde gehen.

Die Tetanie beim Menschen.

Durch die mitgeteilten experimentellen Erfahrungen ist eine Grundlage für die nähere Erörterung der Frage geliefert, welche Rolle die Glandulae parathyreoideae in der Pathogenese der menschlichen Tetanie spielen.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die sogenante **Tetania strumipriva des Menschen** in der gleichen Weise auf eine Mitentfernung, beziehungsweise Läsionen der Epithelkörper bei der Strumaoperation zurückzuführen ist, wie die Tetania thyreopriva der Tiere. Seit *Vassale* und *Generali* wurde dies von einer Reihe von Autoren *(Biedl, Jeandelize, Pineles)* hervorgehoben. *Benjamins* konnte zeigen, daß an exstirpierten menschlichen Kröpfen 1—3 Epithelkörper anhaften können, wodurch die postoperativ eintretende Tetanie zur Genüge erklärt ist. *Erdheim* fand, daß in drei Fällen von Tetanie nach partieller Strumektomie alle vier Epithelkörper mitentfernt worden sind. Nur einmal war ein durch Unterbindung der Blutzufuhr nekrotisch gewordenes Epithelkörperchen vorhanden.

Ob es nach Strumektomien zu einer Tetanie kommt oder nicht, wird davon abhängen, ob parathyreoidales Gewebe in genügender Menge und in funktionsfähigem Zustande zurückgelassen wurde. Die Operationsmethoden der Strumen werden in erster Reihe zu berücksichtigen haben, daß nach Tunlichkeit **alle Epithelkörper geschont** werden müssen. Nachdem, wie wir später noch sehen werden, auch die Hinterlassung einer genügenden Menge von Schilddrüsenparenchym bei der Kropfoperation unerläßlich ist, werden jene Methoden vorzuziehen sein, welche aus dem Kropfe einen entsprechenden Anteil intrakapsulär resezieren, resp. enukleieren. Zu diesen gehören die Keilresektion nach *Mikulicz* und die Resektionsenukleation nach *Kocher*.

Erwähnt sei noch, daß in Analogie mit den Tierversuchen auch beim Menschen eine **postoperative passagere Tetanieform** infolge von mechanischen Läsionen oder durch Schädigung der Blutversorgung der Epithelkörper zur Beobachtung gelangen kann. Es sind in der Literatur Fälle beschrieben, in welchen nach einer Strumektomie ein Zustand latenter Tetanie angenommen werden mußte, denn durch gewisse auslösende Momente, vor allem in der Gravidität, ist die Tetanie manifest geworden.

Eine zweite Tetanieform, bei welcher der Epithelkörperursprung im Tierexperimente bewiesen und welche nunmehr auch beim Menschen in der gleichen Weise erklärt werden kann, ist unter dem Namen der **Maternitätstetanie** schon lange bekannt. Die nahen Beziehungen zwischen der Tetanie und der Tätigkeit der weiblichen Generationsorgane (Menstruation, Gravidität, Laktation) sind vom klinischen Standpunkte wiederholt hervorgehoben worden.

Nachdem wir im Tierversuche sahen, daß nach partieller Parathyreoidektomie, die völlig symptomenlos überstanden wird, eine Gravidität oder die Laktation zum Ausbruche einer Tetanie führen kann, ist der Schluß naheliegend, daß auch beim Menschen eine latent vorhandene Epithelkörperinsuffizienz die Basis bildet, auf welcher durch Veränderungen in der Tätigkeit der Generationsorgane und dadurch gesetzten Stoffwechselalterationen die manifeste Tetanie ausgelöst wird. In Ermanglung näherer anatomischer Untersuchungen bei dieser Tetanieform des Menschen können wir allerdings vorerst nicht entscheiden, ob die postulierte Unzulänglichkeit dieser Organe als anatomischer Defekt schon von vornherein bestand oder erst als Produkt der im weiblichen Organismus eingetretenen Veränderungen entstanden ist.

Eine weitere Tetanieform, bei welcher die Epithelkörpergenese auf Grund bereits vorliegender anatomischer Befunde diskutiert werden kann, ist die sogenannte **Kindertetanie.** *Erdheim* fand bei Kindern, welche zu Lebzeiten Tetanie hatten, Blutungen oder Residuen derselben, Blutpigment im Gewebe der Epithelkörperchen. *Yanase* konnte dann auf der Klinik *Escherich* feststellen, daß alle Kinder unter einem Jahre, welche elektrische Übererregbarkeit aufwiesen, bei der Obduktion histologisch Epithelkörperblutungen zeigten. Jenseits des ersten Lebensjahres fanden sich Reste von Blutungen oder ein normaler Befund. *Fleischmann* konnte bei allen untersuchten Personen, welche eine Kindertetanie überstanden hatten, Hypoplasien des Zahnschmelzes nachweisen. Auf Grund dieser Feststellungen vertritt *Escherich* den Standpunkt, daß alle Formen der Kindertetanie von einer Insuffizienz der Epithelkörper abhängig sind.

Doch gibt es auch Autoren, welche einen durchaus ablehnenden Standpunkt einnehmen (*Thiemich* [1906], *Forsith* [1908]). Es wird vor allem darauf hingewiesen, daß die verschiedenartigsten Veränderungen der Epithelkörper bei der Sektion angetroffen werden können, ohne daß der klinische Bericht irgendwelche Tetanieerscheinungen erwähnen würde. Demgegenüber ist aber zu berücksichtigen, daß erstens funktionsfähiges Epithelkörpergewebe in genügender Menge doch noch vorhanden sein könnte und daß zweitens, wie *Rudinger* richtig ausführt, nur die Zeichen der latenten Tetanie als Kardinalsymptome des Prozesses betrachtet werden dürfen, zu welchen die manifesten Krämpfe erst sekundär hinzutreten können, aber nicht müssen. Die latenten Symptome können aber der Beobachtung am leichtesten entgehen. Andrerseits verlieren auch die klinisch sicheren Tetaniefälle mit negativem anatomischen Befund viel an Beweiskraft, wenn man bedenkt, daß vorübergehende Schädigungen der Epithelkörper wie beim Tier, so auch beim Menschen eine passagere Tetanie nach sich ziehen können.

Bei den übrigen Tetanieformen, so insbesondere bei der Tetanie gastro-intestinalen Ursprungs, nach Vergiftungen und endlich bei jenen Tetaniefällen, welche mit anderen Erkrankungen des Nervensystems in Zusammenhang stehen, kann in Ermanglung anatomischer Untersuchungen der Epithelkörper die Pathogenese heute noch kaum diskutiert werden. Doch ist es einleuchtend, daß die Analogie mit den Tierversuchen auch hier die Annahme einer relativen Insuffizienz der Funktion der Glandulae parathyreoideae nahelegt.

Rudinger hebt noch die häufige Erkrankung der Epithelkörper an Tuberkulose und die von verschiedenen Seiten bemerkte auffallende Häufigkeit des *Chvostek*schen Phänomens bei den Tuberkulösen hervor und er-

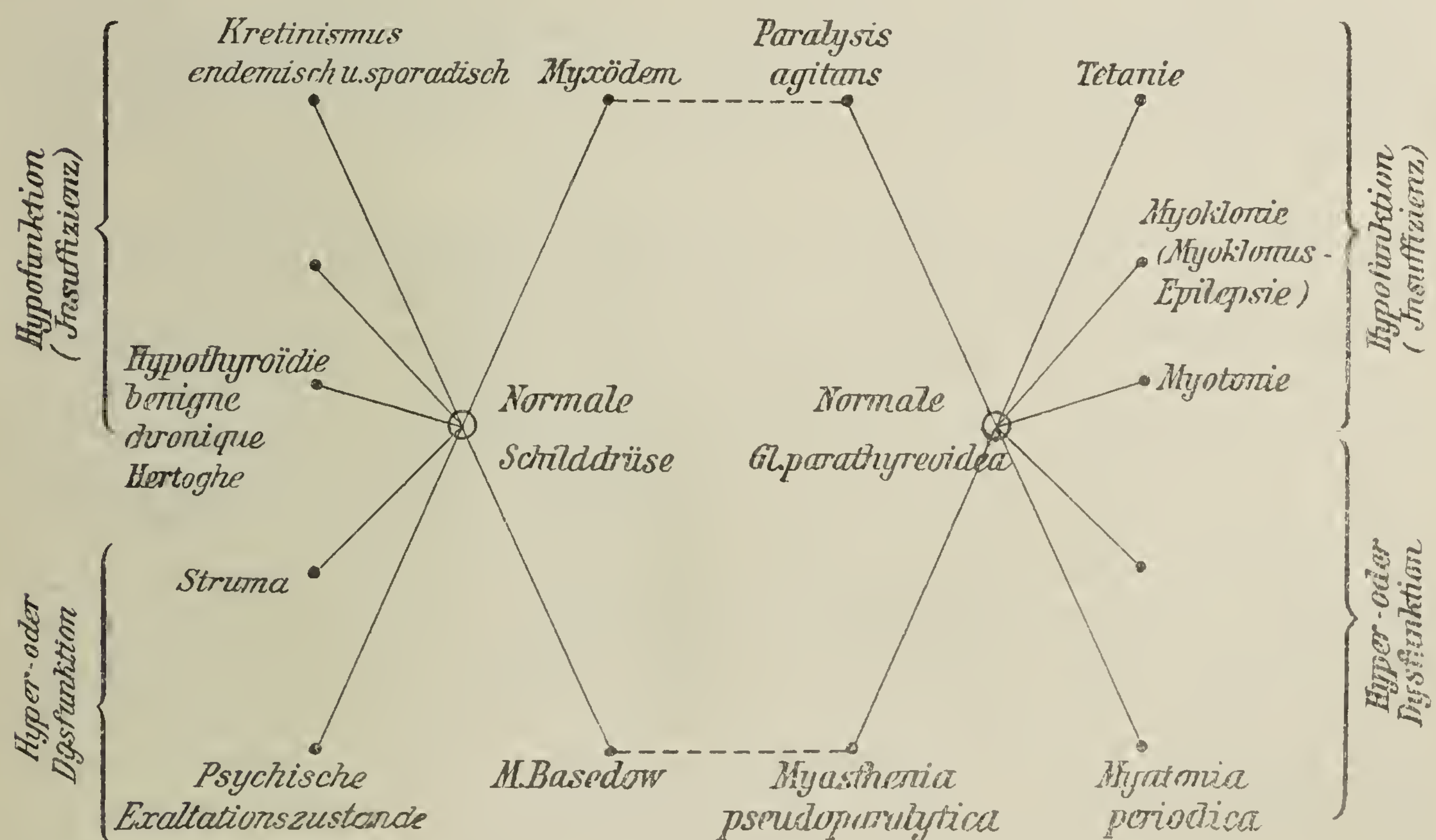
wähnt einen von *Carnot* und *Delion* beobachteten, sehr instruktiven Fall. in welchem bei einer hochgradig tuberkulösen Frau einen Tag ante mortem äußerst heftige tetanische Krämpfe auftraten und bei der Sektion atrophische innere und völlig zerstörte äußere Epithelkörper angetroffen wurden.

Die einheitliche pathogenetische Auffassung aller Tetanieformen des Menschen, die parathyreoprive Genese wird heute von maßgebenden Klinikern *(Pineles, v. Frankl-Hochwart, Chvostek)* vertreten.

Andere, auf Störung der Epithelkörperfunktion zu beziehenden Krankheitsbilder beim Menschen.

H. Lundborg (1904) war der erste, welcher unter Zugrundelegung der Angaben von *Vassale* und *Generali, Biedl, Jeandelize* über die Tetania parathyreopriva bei Tieren nicht nur die menschliche Tetanie, sondern auch eine Reihe anderer unter der Bezeichnung der motorischen Neurosen zusammengefaßten Erkrankungen mit den Epithelkörpern in pathogenetische Beziehung brachte. Nach seiner Hypothese wären die familiär vorkommende **Myotonia congenita** (*Thomsen*sche Krankheit), die **Myoklonie** und die **Paralysis agitans** (*Parkinson*sche Krankheit) als chronische progressive Krankheitszustände aufzufassen, welche durch **Hypoparathyreoidismus** bedingt sind.

Auf der anderen Seite wären in der **Myotonia periodica** und in der **Myasthenia gravis pseudoparalytica** *(Jolly)* oder **Paralysis myasthenica** *(Oppenheim)* Krankheiten zu erblicken, welche im Gegensatz zur Paralysis agitans stehen und in Analogie mit dem Morbus Basedow auf einer **Hyper-** oder **Disfunktion** der Glandula parathyreoidea beruhen. *Lundborg* faßt die Epithelkörperchen als ein regulatorisches Organ auf, das die Aufgabe hat, eine ungestörte neuromuskuläre Tätigkeit zustande zu bringen. Seine Hypothese wird durch folgendes Schema, in welchem auch die parallelen thyreogenen Krankheitszustände eingetragen sind, verdeutlicht:



Bezüglich der **Myasthenia gravis** gelangte *Chvostek* (1908) durch eingehende Analyse des Krankheitsbildes und nach Abweisung der Annahmen einer primär nervösen oder muskulären Entstehung dieser Krankheit zu dem Schlusse, daß die Myasthenie und Tetanie in den wesentlichen Punkten diametral entgegengesetzt sind. „Sie verhalten sich wie das Negativ zu dem Bilde", doch weisen sie viele gemeinsame Züge auf, so daß ein gemeinsames ursächliches Moment nicht geleugnet werden kann. Nach *Chvostek* führt die Hypofunktion der Epithelkörper zur Tetanie, eine Hyper- oder Disfunktion zur Myasthenie. Die Ursache dieser Funktionsstörungen kann in Veränderungen der Epithelkörper selbst oder in den ihre Funktion regulierenden Zentren oder Bahnen gelegen sein. Die bei der Myasthenie häufig vorkommende Thymuspersistenz hat keine pathogenetische Bedeutung, sondern beweist nur das Bestehen einer Konstitutionsanomalie, die das Manifestwerden der Erscheinungen der Funktionsstörung der Epithelkörperchen begünstigt.

Therapie der parathyreopriven Tetanie.

Durch die gesicherte Erkenntnis, daß die Tetanie eine Folge des Ausfalles der Epithelkörperfunktion ist, erscheint für eine therapeutische Beeinflussung dieser Erkrankung der Weg klar vorgezeichnet. Man muß bestrebt sein, dem Organismus das fehlende Gewebe funktionell zu restituieren. Am einfachsten ist dies durch die **Organtransplantation** zu erreichen. Solche Versuche wurden zu einer Zeit, wo die parathyreoprive Genese der Tetanie noch nicht bekannt war, mit der Überpflanzung der Schilddrüse ausgeführt. Allerdings waren die Versuchstiere solche, bei welchen nach unseren heutigen Kenntnissen mit der Schilddrüse zugleich die in ihr enthaltenen Epithelkörper implantiert worden sind.

Nachdem es *Schiff* schon 1884 gelang, schilddrüsenlose Hunde durch Implantation frischer Schilddrüsen in die Bauchhöhle längere Zeit am Leben zu erhalten, ist durch die Versuche *v. Eiselsbergs* (1892) an Katzen der sichere Nachweis erbracht worden, daß die in die Bauchfaszie oder in das Peritoneum implantierte Schilddrüse einheilen und das Auftreten der Tetanie verhüten kann. Erst nach der Entfernung des eingeheilten Gewebes kam eine zum Tode führende Tetanie zum Ausbruch.

Enderlen, welcher (1898) Transplantationen von Schilddrüse in die Bauchhöhle von Hunden und Katzen ausführte, berücksichtigte bereits das Verhalten der Glandulae parathyreoideae und fand, daß die letzteren nach der Implantation in ihrer Struktur besser erhalten bleiben, als die Schilddrüse.

Die isolierten Epithelkörper des Hundes und der Katze habe ich nach dem von *E. Payr* für die Schilddrüse angegebenen Verfahren in die Milz implantiert und gefunden, daß nach solchen gelungenen Autotransplantationen die Entfernung der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörpern ohne weitere Folgen vertragen wird. Die manchmal auftretenden, schweren tetanischen Erscheinungen sind gewöhnlich vorübergehend. Diese Tiere, sowie solche, denen zunächst fremde Epithelkörper der gleichen Art in der Anzahl von 2—4 in die Milz eingepflanzt und dann ihr eigener Schilddrüsenapparat exstirpiert wurde, können monatelang völlig symptomlos bleiben (ein Hund lebte 18 Monate), gehen aber schließlich doch an Tetanie zugrunde. Bei der Sektion findet man an den

Implantationsstellen nur Narbengewebe, während die Epithelkörper selbst vollkommen resorbiert worden sind.

Pfeiffer und *Meyer* konnten in 3 Versuchen 2mal an jungen Hunden gleichfalls Einheilung von Epithelkörper in eine Rectustasche erzielen und das Auftreten der Tetanie nach Exstirpation des übrigen Schilddrüsenapparates verhindern.

Halstead und dann *Hermann* und *Harvey* berichten gleichfalls über gelungene Auto- und Isotransplantationen der Glandulae parathyreoideae bei Hunden. Die letzteren Autoren geben an, daß sich das viscerale Peritoneum als Einpflanzungsstätte besser eignet, als die Muskulatur oder die Milz.

Walbaum (1903) konnte an Kaninchen feststellen, daß die Tiere nach Einpflanzung der äußeren Epithelkörper in die Magenserosa und gleichzeitiger oder nachträglicher Entfernung der beiden inneren Epithelkörper längere Zeit — bis zu 5—9 Monaten — überleben können, keine Tetanie, wohl aber trophische Störungen, wie Dermatitis, Abmagerung, Wachstumshemmung, zeigen, welch letztere schließlich zum Tode führen. Die Pfröpflinge behalten innerhalb einer gewissen Zeit gewöhnlich ihre normale histologische Beschaffenheit und weisen nur ganz geringfügige Veränderungen auf.

Cristiani, der schon seit Beginn der neunziger Jahre viele Hunderte von greffes thyroidiennes und parathyroidiennes an Ratten ausgeführt hatte, weist nach, daß die implantierten Epithelkörper nach einer leichten zentralen Nekrose, an deren Stelle alsbald normales Gewebe tritt, ihre Struktur unverändert beibehalten und bei Ratten nach 2, bei Katzen sogar nach 5 Jahren fast unverändert angetroffen werden können.

Camus fand, daß beim Kaninchen Epithelkörper, welche in das Ohr verpflanzt wurden, dann stets atrophierten, wenn noch funktionierendes Gewebe gleicher Art in genügender Menge vorhanden war.

Leischner transplantierte an Ratten die Epithelkörper mit etwas anhaftendem Schilddrüsengewebe in die Bauchwand. Bei gleichzeitiger Einpflanzung beider Epithelkörper bekamen die Tiere eine vorübergehende Tetanie. Die Pfröpflinge sind eingeheilt und 1—2 Monate später ausgeführte Entfernung des Musculus rectus abdominis, in welchem sie gelegen waren, führte zur Tetanie.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß transplantierte eigene sowie auch fremde Epithelkörperchen derselben Tierspezies derart einheilen können, daß das eingepflanzte Gewebe die Ausfallserscheinungen hintanzuhalten vermag. Die Pfröpflinge bewahren zweifellos längere Zeit hindurch ihre normale Struktur, doch treten zumeist nach Monaten regressive Gewebsveränderungen ein, welche schließlich zum völligen Verschwinden der Organe führen.

Auch beim Menschen ist die Transplantation eines Epithelkörpers bereits erfolgreich von *v. Eiselsberg* ausgeführt worden. Einer 42jährigen Frau, an welcher vor 27 Jahren die totale Strumektomie ausgeführt wurde und die dann an Tetanie erkrankt war, wurde in den Musculus rectus abdominis ein Epithelkörper eingepflanzt. Dieses Epithelkörperchen stammte von einer Patientin, bei welcher bloß eine Cyste aus einem Schilddrüsenlappen enukleiert, die übrigen Epithelkörper sicher intakt gelassen wurden.

Das implantierte Organ ist eingeheilt, die Tetanie ist bis auf vereinzelte Glottiskrämpfe geschwunden, die normale elektrische Nervenerregbarkeit zurückgekehrt.

Die Erfolge der Epithelkörpertransplantation legen natürlich den Gedanken einer **Substitutionstherapie durch Zufuhr der Extrakte des Organes** nahe.

Therapeutische Versuche mit Epithelkörperpräparaten sind an Menschen wiederholt angestellt worden. Während einzelne besonders mit dem sogenannten Parathyreoidin von *Vassale* über gute Erfolge berichteten, sahen andere (*v. Frankl-Hochwart, Escherich, Reinsberg* und *Rey*) nur Mißerfolge. *Pineles,* welcher in drei Tetaniefällen monatelang täglich 0·15—0·45 *g* getrocknete Epithelkörpersubstanz verfütterte, sah weder in der Zahl, noch in der Intensität der tetanischen Krämpfe irgend eine Änderung.

In neuester Zeit berichteten *Halstead* (1907) sowie *Putmann* (1909) über günstige therapeutische Erfolge bei der postoperativen Tetanie mit einem von *Berkeley* in New-York hergestellten Parathyreoidpräparate. Nach interner oder noch besser nach subkutaner Einverleibung dieses aus den Epithelkörpern gewonnenen Nukleoproteids sollen die Symptome der Tetanie sofort zum Schwinden gebracht werden.

Über die physiologische Wirkung dieser Substanz, sowie wässeriger Epithelkörperextrakte berichtet *J. Ott* (1909). Diese Substanzen sollen am überlebenden Darm und Uterus eine Verstärkung der Muskelkontraktionen, bei intravenöser Injektion an Katzen und Kaninchen in geringen Dosen eine primäre Senkung und nachfolgende Steigerung des Blutdruckes, in größeren Dosen nur eine Drucksenkung ohne Änderung der Pulsfrequenz, geringen Temperaturabfall und Respirationsbeschleunigung, vor allem aber eine auffällige, durch Reizung der Nierenepithelien bedingte Steigerung der Diurese auf das Zehnfache hervorrufen.

Im Entwicklungsgange der Lehre von der postoperativen Tetanie ist es zur Genüge begründet, daß bei der Behandlung dieser Krankheit beim Menschen und ebenso auch in Tierversuchen die **Schilddrüsenpräparate** eine große Rolle gespielt haben. Von vornherein wäre man geneigt, die eventuellen Erfolge der Schilddrüsentherapie darauf zu beziehen, daß mit den Schilddrüsenpräparaten zugleich Epithelkörpersubstanz verabreicht worden ist. Diese Annahme wird aber hinfällig, wenn man bedenkt, daß die Schilddrüsen von Hammeln und Kälbern nach den Ermittlungen von *Pineles* Epithelkörpersubstanz nur im Gewichtsverhältnisse von 309 resp. 379 : 1 enthalten, daß aber die 200fache Menge jener Epithelkörpersubstanz, welche man im besten Falle in den Schilddrüsentabletten zuführt, ohne irgendwelchen therapeutischen Erfolg blieb.

Bezüglich der Wirkung der Schilddrüse und ihrer Präparate bei der parathyreopriven Tetanie liegen zahlreiche Berichte von zuverlässigen Beobachtern vor, welche die günstige Wirkung dieser Medikation ausdrücklich hervorheben.

Ich möchte hier besonders darauf hinweisen, daß der beste Kenner der einschlägigen Verhältnisse beim Menschen, *Kocher,* zu einer Zeit (1906), wo er bereits die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörper für die postoperative Tetanie anerkennt, wörtlich folgendes sagt:

„Wir haben unter energischer Verabfolgung von Thyraden sowohl, als von Jodothyrin in hohen Dosen raschen Rückgang der Tetaniesymptome beobachtet und längeres Ausbleiben der Tetanieanfälle bei langem Gebrauche.“

Wer die manchmal geradezu überraschenden Besserungen gesehen hat, welche man in dem Befinden schwer tetanischer Tiere nach der subkutanen Injektion eines löslichen Schilddrüsenpräparates nahezu sofort, nach innerlicher Verabreichung frischer oder getrockneter Schilddrüsen nach 1—2 Stunden konstatieren kann, wer parathyreoidektomierte Tiere 2—3 Wochen lang bei dieser Behandlung am Leben erhielt, während die unbehandelten Fälle nach viel kürzerer Zeit ihrer Tetanie erlagen, wird den günstigen Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf die postoperative Tetanie nicht bezweifeln können.

Eine kritische Beurteilung von solchen subjektiv eingeschätzten Erfolgen ist natürlich hier ebenso notwendig, wie bei allen therapeutischen Maßnahmen. Es muß vor allem berücksichtigt werden, daß das Krankheitsbild der experimentellen Tetanie ein äußerst wechselvolles ist, daß spontane Remissionen und weitgehende Besserungen ebenso oft auftreten, wie plötzliche Verschlimmerungen des Zustandes, so daß eine Prognose im Einzelfalle nur sehr schwer zu stellen ist. Man kann eine durch das plötzliche Aufhören eines tetanischen Anfalles sich manifestierende Besserung, ein Sistieren aller Muskelzuckungen und selbst das temporäre Verschwinden der Nervenübererregbarkeit nicht immer im Sinne des propter hoc verwerten, denn all das kann, wenn auch selten, spontan eintreten.

Wichtig ist, daß die Besserung jedesmal prompt durch Schilddrüsenpräparate zu erzielen ist, ferner, daß durch diese Medikation die Lebensdauer der tetanischen Tiere wesentlich verlängert wird. *Vassale* hat die Erfolge der Schilddrüsentherapie bei der Tetanie durch das Vorhandensein von überzähligen Epithelkörperchen erklären wollen. Diese wären ebenso wie die absichtlich zurückgelassenen oder implantierten Organe hinreichend, um den Tod zu verhüten. Bei dieser Erklärung bleibt es aber unwahrscheinlich, daß gerade in allen mit Schilddrüse behandelten Fällen solche akzessorische Körperchen, welche bei mancher Tierart, z. B. bei der Katze, äußerst selten sind, vorhanden sein sollen. Aber selbst wenn man diese Annahme gelten läßt, muß doch der Schilddrüsensubstanz eine gewisse Wirksamkeit zuerkannt werden, denn nur mit ihrer Hilfe werden die Tiere über eine Krankheitsphase hinweggebracht, in welcher sie sonst unfehlbar zugrunde gehen.

Wir sind bisher nicht in der Lage, für die Wirkung der Schilddrüsenpräparate bei der Tetanie eine zutreffende Erklärung zu geben. Dies darf uns aber meines Erachtens nicht hindern, aus den Tierversuchen die wichtige Konsequenz zu ziehen, auch beim Menschen in jedem Falle, wenn nach der Kropfoperation tetanische Erscheinungen in Erscheinung treten, zunächst die Schilddrüsenfütterung zu versuchen. Man wird hierdurch wenigstens Zeit gewinnen, während welcher noch vorhandene und etwaige akzessorische Epithelkörperchen ihre volle Funktionsfähigkeit erlangen können oder durch eine Epithelkörpertransplantation Ersatz herbeigeschafft werden kann.

Die Beziehungen zwischen den Epithelkörpern und der Schilddrüse.

Die Auffassung von *Gley,* nach welcher die Glandules als embryonale Organe nach Entfernung der Schilddrüsen die Funktionen dieses Hauptorganes übernehmen und alsbald auch strukturell den Charakter des Schilddrüsengewebes erhalten, fand bei den späteren Autoren keinen Anklang. Die Beobachtung von *Gley,* daß die äußeren Epithelkörper nach der Exstirpation der Schilddrüse und der inneren Körperchen hypertrophieren, wurde zwar von den meisten Untersuchern bestätigt, doch konnten Beweise für eine Umänderung des histologischen Aufbaues der Epithelkörper in Schilddrüsengeweben nicht beigebracht werden. *Gley* selbst hat nach einer neuerlichen, gemeinsam mit *Nicolas* angestellten Untersuchung seine ursprüngliche Meinung aufgegeben. Nur *S. Vincent* und *Jolly* beschrieben Bilder von solchen strukturellen Umwandlungen der Glandulae parathyreoideae bei Katzen.

Neuerdings haben die Schüler von *Vincent, Halpenny* und *Thompson* auch beim Hunde 83 Tage nach Exstirpation der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörpern die äußeren Epithelkörper hypertrophiert und derart abgeändert angetroffen, daß sie von Schilddrüsengewebe kaum zu unterscheiden waren. In ihren Abbildungen sieht man neben einem aus soliden Zellsträngen bestehenden Epithelkörpergewebe zahlreiche unregelmäßige, mit einer einfachen Lage von Epithelzellen ausgekleidete Bläschen, zum Teil leer, zum Teil mit Kolloid gefüllt. Das histologische Bild dieser Glandula parathyreoidea zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit jenem einer Schilddrüse, welche die Autoren 30 Tage nach einer totalen Parathyreoidektomie bei einem Hunde vorfanden. Auch in dieser Schilddrüse sind unregelmäßig geformte Drüsenbläschen nebst einer Vermehrung des intravesikulären Gewebes zu sehen. Auffällig ist der klinische Verlauf dieses Versuches. Nach Entfernung der letzten hypertrophierten Epithelkörper lebte das Tier noch 44 Tage, zeigte aber niemals Erscheinungen der Tetanie, sondern nur trophische Störungen, wie Haarausfall, Ekzeme und Idiotie. Dieses Tier hatte wahrscheinlich akzessorische Epithelkörperchen.

Das gelegentliche Vorkommen von drüsenähnlichen Hohlräumen in den Epithelkörpern wurde von zahlreichen Autoren angegeben. Solche mit Epithel ausgekleidete Räume sind bald leer, bald mit einer homogenen Inhaltsmasse gefüllt, welche als Kolloid betrachtet wird.

In zahlreichen eigenen Präparaten finde ich fast immer eine durch Massenzunahme sich dokumentierende Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Entfernung der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörperchen. Die Hypertrophie ist je nach der Versuchsdauer mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Eine deutliche Volumszunahme der in der Schilddrüse eingeschlossenen Epithelkörper nach Entfernung der äußeren konnte von vielen Untersuchern *(Walbaum, Erdheim, Pepere)* nicht wahrgenommen werden. Doch konnten *Haberfeld* und *Schilder* in letzter Zeit nachweisen, daß auch die inneren Epithelkörper des Kaninchens in ausgedehntem Maße vikariierend hypertrophieren, wenn man die

äußeren, sowie die in der Thymus gelegenen akzessorischen Epithelkörperchen entfernt hat.

Nach der Schilddrüsenexstirpation fand ich bei einem jungen wachsenden Hunde die intakt zurückgelassenen Epithelkörper nach einjährigem Überleben des Tieres sicher doppelt so groß als bei dem aus dem gleichen Wurfe stammenden Kontrolltiere. Die Hypertrophie der Epithelkörper ist keineswegs immer mit wesentlichen Abänderungen ihrer Struktur verbunden, wenn auch drüsenähnliche, mitunter mit Kolloid gefüllte Hohlräume entschieden häufiger in hypertrophischen, als in normalen Epithelkörperchen vorgefunden werden. Ob diese Kolloidbildung in den Epithelkörpern nach Wegfall der Schilddrüse als kompensatorischer Sekretionsvorgang zu betrachten ist, möge vorerst dahingestellt bleiben. Sie läßt immerhin einen funktionellen Zusammenhang beider Organe vermuten.

Für die Beziehungen zwischen Epithelkörper und Schilddrüse sprechen ferner die wiederholt *(W. Edmunds, Lusena, Vassale* und *Generali, Halpenny* und *Thompson)* gemachten Beobachtungen einer Hypertrophie der Schilddrüse nach der Parathyreoidektomie. Die an solchen hypertrophischen Schilddrüsen wahrnehmbaren Gewebsveränderungen bestehen einerseits in der Neubildung von intravesikulärem Gewebe in Form solider Zellstränge und Unregelmäßigwerden der Drüsenfollikel und andrerseits in einem Kolloidschwund nebst Vakuolisierung des Bläscheninhaltes.

Wie schwer aber die Deutung solcher Befunde ist, geht schon daraus hervor, daß man bei Durchmusterung vieler anscheinend normaler Schilddrüsen analoge Bilder antreffen kann. Nach der Ansicht von *Vassale* würde die Gewebsneubildung auf eine Hyperfunktion, der Kolloidschwund auf die Sistierung der Tätigkeit der Schilddrüse hinweisen. Demnach würde derselbe Eingriff, die Entfernung der Epithelkörper, entgegengesetzte Folgezustände in der Schilddrüse erzeugen können.

Die angeführten Daten, erstens der günstige Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf den Verlauf der parathyreopriven Tetanie, zweitens die sicher festgestellte Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Exstirpation der Schilddrüse und drittens die von manchen Autoren konstatierte Hypertrophie der Schilddrüse nach Entfernung der Epithelkörperchen können als hinreichende Beweise für den funktionellen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen betrachtet werden. Sie geben allerdings keine klare und eindeutige Antwort auf die Frage, auf welche Art und Weise dieser Zusammenhang zustande kommt.

Die von *Vassale* und *Generali* entwickelte Vorstellung, daß beide Organe zueinander in dem Verhältnis stehen, daß die Schilddrüse durch ihre Tätigkeit giftige Stoffwechselprodukte bildet, welche in den Parathyreoideaen entgiftet werden, war auf die Beobachtung gestützt, daß die Erscheinungen nach der Parathyreoidektomie viel akuter einsetzen, stürmischer verlaufen und rascher zum Tode führen, als nach der kompletten Thyreoparathyreoidektomie. Im letzteren Falle sollte nämlich zugleich mit dem entgiftenden auch das giftbereitende Organ entfernt worden sein. Diese Erklärung dürfte aber kaum befriedigen. Denn abgesehen davon, daß sie die Frage völlig unbeantwortet läßt, warum die Tiere, welchen der ganze

Schilddrüsenapparat fehlt, eine Tetanie bekommen und an derselben zugrunde gehen, da doch jetzt die Quelle des Tetaniegiftes fehlt, konnte ich bei der Nachprüfung der Angaben von *Vassale* und *Generali* dieselben in zahlreichen Versuchen nicht bestätigt finden. Ein Unterschied in bezug auf die Symptome der Tetanie war nicht zu konstatieren, auch eine Gesetzmäßigkeit in der Richtung, daß die total exstirpierten Tiere längere Lebensdauer hätten, als die nur parathyreoidektomierten, konnte nicht festgestellt werden. Jeder, der über eigene Erfahrungen auf dem Gebiete der postoperativen Tetanie verfügt, weiß es, wie wechselnd das Krankheitsbild in bezug auf Intensität der Symptome und in bezug auf den Verlauf und die Dauer sich gestalten kann, und wird demnach der Anschauung beipflichten, daß aus diesen Momenten keine direkten Schlüsse auf die Art des funktionellen Zusammenhanges beider Organe gezogen werden können.

In welcher Richtung können die erwähnten Erfahrungen verwertet werden? Unter Zugrundelegung der sonstigen allgemein-pathologischen Anschauungen könnte die Hypertrophie der einen Organgruppe nach Entfernung der anderen am ehesten als kompensatorische betrachtet und eine vikariierende Tätigkeit der Schilddrüse und Epithelkörperchen angenommen werden.

Merkwürdigerweise verwertet *Rudinger* diese Daten als Stützen für die Vorstellung eines Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse. *Rudinger* meint, daß die Hypertrophie der Epithelkörper nach Schilddrüsenexstirpation deshalb in Erscheinung tritt, weil ein antagonistisches Organ ausgefallen ist. „Wir hätten uns vorzustellen, daß unter normalen Verhältnissen die Funktion der einen Drüse durch die andere kontrolliert wird, und daß nach Störung dieser Beziehungen das zurückgebliebene Organ funktionell und später auch organisch hypertrophiert.“ Als weitere Argumente für den Bestand antagonistischer Beziehungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörper werden von *Rudinger* noch folgende herangezogen: *Moussu* und *Charrin* beobachteten nach der Verfütterung von Pferdeepithelkörperchen bei Myxödemkranken einen ungünstigen, bei einem Basedowkranken hingegen einen sehr günstigen Erfolg. Nach *Rudinger* wird die Überfunktion der Schilddrüse (Morbus Basedowii) durch Darreichung von Epithelkörperchen eingedämmt, die Unterfunktion (Myxödem) verstärkt. Weiters ist *Rudinger,* wie schon vor ihm *Walbaum,* geneigt, die günstige Wirkung des Möbiusserums und des Rhodagens, eines aus der Milch thyreoidektomierter Ziegen gewonnenen Präparates, auf die Anwesenheit reichlicher Mengen Epithelkörpersekret zurückzuführen. „Durch die Entfernung der Schilddrüse könnte sich die Funktion der Epithelkörperchen steigern und das Serum beziehungsweise die Milch Stoffe enthalten, die stärker als das normale Serum geeignet wären, der Schilddrüsenfunktion entgegenzuarbeiten.“ Endlich führt noch *Rudinger* als Stützen für die Annahme eines Antagonismus die Untersuchungen von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* über die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion an. In bezug auf den letzten Punkt soll hier nur angeführt werden, daß diese Autoren eine auffällige Differenz in dem Verhalten der Hunde dem Adrenalin gegenüber feststellen konnten, je nachdem die Tiere thyreoidekto-

miert oder thyreoparathyreoidektomiert waren. Nach Entfernung der Schilddrüse trat auf subkutane oder intraperitoneale Injektion von Adrenalin die beim normalen Tiere stets einsetzende Glykosurie nicht ein, und es wird auch die blutdrucksteigernde Wirkung nach intravenöser Adrenalininjektion bei schilddrüsenlosen Tieren vermißt. Hingegen trat bei derselben Versuchanordnung am tetanischen Tiere — nach Ausschaltung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen — die glykosurische und blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins wieder in Erscheinung. Aus diesen Beobachtungen folgern die Autoren, daß das Schilddrüsensekret den Sympathicus erregt, das Epithelkörpersekret denselben Nerven hemmt. Unter normalen Verhältnissen sind Erregungen und Hemmungen infolge der zweckmäßigen Funktion der beiden Organe so eingestellt, daß ein Schwanken um die Gleichgewichtslage nur in engen Grenzen möglich ist. Durch den Ausfall der Schilddrüse wird der Erregungszustand des Sympathicus herabgesetzt, denn es fehlt nicht nur das erregende Agens, sondern es gelangen auch die von den erhaltenen Epithelkörpern ausgehenden Hemmungen zur Wirksamkeit. Fallen die Epithelkörper aus, dann ist durch Wegfall der Hemmungen ein Übererregungszustand des Sympathicus zu erwarten.

Die von *Rudinger* für die Vorstellung eines Antagonismus zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen vorgebrachten Argumente sind aber für die Begründung einer solchen Hypothese kaum hinreichend. Die aus der Adrenalinwirkung deduzierten Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörpern einerseits und Pankreas und dem chromaffinem System andrerseits werden wir in einem späteren Abschnitte erörtern. Über den wichtigsten Stützpunkt der Antagonismuslehre, die gegenseitige Hypertrophie von Schilddrüse und Epithelkörper nach Entfernung des anderen Organes betreffend, wäre folgendes zu bemerken. Die Hypertrophie eines Organes nach Wegfall seines Antagonisten ist eine Annahme, welche erst dann genügend fundiert erscheint, wenn gezeigt wird, auf welche Weise ein Organ zur funktionellen Mehrleistung, welche ja stets die Grundlage einer anatomischen Hypertrophie bildet, angeregt wird, wenn ein zweites Organ in Wegfall gekommen ist, dessen normale Funktion eine dem ersteren gegenüber antagonistische war. Eine korrelative Hypertrophie antagonistischer Organe ist bisher unbewiesen und auch nicht leicht verständlich.

Die aus der Beobachtung von *Moussu* und *Charrin,* sowie aus der günstigen Wirkung des Möbiusserums erschlossene Stütze der *Rudinger*schen Hypothese besitzt aber kaum eine größere Beweiskraft, wenn man berücksichtigt, was *Rudinger* selbst auch hervorhebt, daß bei den bekannt großen Intensitätsschwankungen im Verlaufe des Morbus Basedowii die Beurteilung von heilsamen Wirkungen einer therapeutischen Maßnahme bei dieser Krankheit mit den größten Schwierigkeiten verbunden ist. Daß endlich auch die von *Vassale* und *Generali* angegebenen Unterschiede im Krankheitsbilde der Tetanie bei erhaltener oder mitentfernter Schilddrüse nicht weiter verwertbar sind, haben wir bereits erörtert.

Die Hypothese eines funktionellen Antagonismus zwischen Schildrüse und Epithelkörperchen findet in den bisher vorliegenden Erfahrungen keine genügende Stütze.

Funktion der Glandulae parathyreoideae.

Tetaniegift.

Über den Entstehungsmodus der parathyreopriven Tetanie stellten zuerst *Vassale* und *Generali* die von uns bereits erwähnte Entgiftungshypothese auf. Wir haben gesehen, daß diese Vorstellung in ihrer ursprünglichen Form, derzufolge die Schilddrüse als das giftbereitende Organ aufzufassen wäre, nicht haltbar ist. Die späteren Autoren *(Pineles, Pfeiffer* und *Meyer)* nehmen demnach nur im allgemeinen eine im Organismus entstandene toxische Substanz, ein Tetaniegift unbekannten Ursprunges an.

Pfeiffer und *Meyer* waren bemüht, dieses Tetaniegift im Blute tetanischer Tiere nachzuweisen. Sie konnten zeigen, daß das Blut agonal tetanischer Hunde auf Meerschweinchenblutkörperchen stärker hämolytisch wirkt, als normales Hundeblut. Dieser Erscheinung schreiben allerdings auch die Autoren selbst keine spezifische Bedeutung zu. Wichtiger schien ihnen der Nachweis, daß das Serum tetanischer Hunde (in 6 von 17 untersuchten Fällen) für partiell parathyreoidektomierte Mäuse toxisch war und in einigen Fällen sogar eine letale Tetanie hervorrief. Die Autoren glauben demnach, daß es im Gefolge der Tetanie zur Anhäufung eines spezifischen, in seiner Wirkung einheitlichen Giftes im Serum kommt, das aber nicht in den Harn übergeht. Mit Rücksicht auf die früher mitgeteilten Erfahrungen über latente Tetanie nach partieller Parathyreoidektomie und die Möglichkeit der Auslösung manifester Symptome durch Gifte der verschiedensten Art ist die Beweiskraft der Versuche von *Pfeiffer* und *Meyer* nicht besonders hoch zu veranschlagen.

Viel eher könnte noch die von mir wiederholt gemachte Beobachtung, daß ein schwerer tetanischer Anfall durch eine ausgiebige Blutentziehung plötzlich gebessert werden kann und daß diese Besserung sogar 24 Stunden anhält, wenn man dem Tiere frisches Blut intravenös infundiert, in dem Sinne gedeutet werden, daß der Körper vorübergehend von einem im Blute zirkulierenden Gifte befreit wurde.

Von der Annahme ausgehend, daß das Tetaniegift Antigencharakter besitzt, haben *Ceni* und *Besta* versucht, spezifische Antikörper zur Behandlung der akuten Folgen der Thyreoparathyreoidektomie zu verwenden. Sie haben Kaninchen und Ziegen mit Serum von total ektomierten Hunden, das auf der Höhe der akuten Erscheinungen gesammelt worden war, immunisiert und das gewonnene Immunserum in Dosen von 9 bis 15 *cm*³ ektomierten Hunden mit schweren Tetanieerscheinungen injiziert. Sie konnten bei fast allen Tieren nach der Seruminjektion ein rapides und manchmal sofortiges Aufhören der akuten Phänomene wahrnehmen, doch bot der Gesamtverlauf keine nennenswerten Abweichungen dar. Die Autoren betonen, daß die therapeutische Wirksamkeit des Immunserums viel energischer, rapider und vollständiger ist als die mit Antipyrin von *Gley*, mit Chloralhydrat von *Ughetti* und Bromkalium von *Canizzaro* erzielten Effekte, doch konnte eine Modifikation des Krankheitsbildes und Verlängerung des Lebens wie durch Schilddrüsenzufuhr mit Hilfe des Immunserums nicht erzielt werden.

In neuester Zeit sind *Berkeley* und *Beebe* wieder für die Genese der Epithelkörpertetanie durch ein im Stoffwechsel entstandenes Gift eingetreten. Sie meinen, daß es sich hierbei um ein im Eiweißstoffwechsel gebildetes Gift handelt, denn sie fanden die Tetanie bei reiner Fleischkost stärker ausgeprägt und gleichzeitig eine auffällige Vermehrung der Ammoniakausscheidung. Sie geben ferner an, daß die durch Injektion von Ammoniak oder Xanthin hervorgerufenen Krankheitssymptome durch Ca- oder St-Salze ebenso gebessert werden, wie die parathyreoprive Tetanie.

Frouin fand bei thyreo-parathyreopriven Tieren die Ausscheidung von Ammoniak und Karbaminsäure im Harne vermehrt und will die Tetanie als Karbaminsäurevergiftung betrachten. Durch karbaminsaures Natrium in der Menge von 3—4 *g* konnte er schon nach 24—48 Stunden nach der Entfernung des Schilddrüsenapparates eine typische Tetanie erzeugen. Nach gleichzeitiger Darreichung dieses Salzes und eines löslichen Kalziumsalzes erschien bei den gleichen Tieren kein Zeichen von Tetanie.

Glandulae parathyreoideae und Kalkstoffwechsel.

Die bereits im allgemeinen Teil erwähnten Feststellungen von *J. Loeb* über die physiologische Bedeutung der Kationen und insbesondere über eine die neuromuskuläre Erregbarkeit herabsetzende Wirkung der Kalksalze fanden in der pathogenetischen Auffassung der Tetanie Verwertung. Von diesem Gesichtspunkt aus sind Untersuchungen über den Kalkstoffwechsel bei der parathyreopriven Tetanie ausgeführt worden. *Quest* (1905), dem es gelang, durch kalkarme Diät bei jungen Hunden einen Zustand der elektrischen Übererregbarkeit der peripheren Nerven zu erzeugen, schrieb der Kalkarmut des Organismus eine ursächliche Bedeutung bei der Entstehung der Krämpfe im Kindesalter zu und seine Anschauung fand in dem Nachweis, daß in dem Gehirn an Krämpfen verstorbener Kinder eine geringere Menge von Ca vorhanden ist als in normalen Kindergehirnen, eine Stütze. Auch *Oddo* und *Sarles* fanden im Harn tetaniekranker Kinder eine Vermehrung der ausgeschiedenen Kalziumsalze. Die Befunde von *Quest* konnten allerdings bei einer Nachprüfung von *M. Cohn* und dann von *Leopold* und *v. Reuss* nicht bestätigt werden.

Während *Netter* fand, daß die Krämpfe bei der Kindertetanie durch Chlorkalzium günstig beeinflußt werden, konnte *Stolzer* nach Verabreichung von Kalziumsalzen bei tetaniekranken Kindern eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit nachweisen und erklärt im Gegensatz zu *Quest* die Spasmophilie als Kalziumvergiftung. Dieser Autor nimmt eine optimale Kalziumkonzentration an, deren Überschreitung nicht krampfhemmend, sondern krampferregend wirkt.

Weiterhin ist der Kalkstoffwechsel auf dem Wege der Feststellung der im Harn und in den Faeces ausgeschiedenen Kalkmengen untersucht worden. Die diesbezüglichen Befunde an tetaniekranken Menschen und Hunden ergaben keine eindeutigen Resultate. *Czybulski* fand bei einem 7 Monate alten Kinde mit Tetanieerscheinungen zur Zeit der Krankheitssymptome eine weit geringere Kalkretention als in tetaniefreier

Zeit. *Mac Callum* und *Vögtlin* konnten bei Hunden, die ihrer Epithelkörperchen beraubt und auf konstanter Diät oder im hungernden Zustande gehalten wurden, eine sehr auffällige Vermehrung der Kalkausscheidung im Harn und in den Faeces im Vergleich mit der eines Kontrolltieres nachweisen. *v. Reuss* und *Welde* fanden an einem partiell parathyreoidektomierten Hunde im Anschlusse an die Operation eine vermehrte Retention von Ca.

Wie wir sehen, sind die Ergebnisse der Untersuchung der Kalkausfuhr recht widersprechend. Einen anderen Weg zur Klarstellung des Kalkstoffwechsels betraten *Leopold* und *v. Reuss.* Sie untersuchten zunächst den Gesamtkalkbestand gesunder und parathyreopriver Ratten, konnten aber bei letzteren keine als abnorm zu bezeichnende Veränderung, sicher keine Verminderung des Kalkgehaltes antreffen. Sie fanden aber, daß bei wachsenden tetaniekranken Ratten die Gesamtkalkmenge niedriger war, als bei gesunden Tieren, und daß überdies das Verhältnis zwischen Knochen- und Weichteilkalk stets ein niedrigeres war als beim Kontrolltier. Die Weichteile waren kalkreicher, die Knochen kalkärmer, ein Befund, der mit den histologischen Veränderungen in den Knochen und Zähnen übereinstimmt.

Die Bestimmung des gesamten Kalkbestandes kann allerdings keine wesentliche Aufklärung liefern, denn man erfährt hierbei über die Menge der physiologisch wirksamen, freien Kationen nichts. *Leopold* und *v. Reuss* glauben auf Grund ihrer Versuche schließen zu dürfen, daß eine Verminderung des aktiven Ca bei der Tetanie im Organismus stattfindet. Diese könnte durch die kalkfällende Wirkung des Tetaniegiftes zustandekommen, während zugleich der zur Ausfuhr bestimmte passive Weichteilkalk nicht vermindert oder bei kalkreicher Nahrung sogar vermehrt sein kann.

Die bisher nicht völlig geklärten Beziehungen der Tetanie zum Kalkstoffwechsel bildeten auch den Ausgangspunkt für eine therapeutische Beeinflussung der parathyreopriven Tetanie durch Kalksalze. *Mac Callum* und *Vögtlin* haben essigsaures und milchsaures Kalzium in 5%iger Lösung intravenös, subkutan und per os einverleibt und danach ein Verschwinden der Symptome der parathyreopriven Tetanie bei Hunden konstatieren können. Das Wohlbefinden der Tiere hielt aber nur 24 Stunden an, nach dieser Zeit traten wieder tetanische Krämpfe auf, die aber durch eine zweite Injektion von Kalziumsalzen wieder bekämpft werden konnten. Eine ähnliche Wirkung entfalten auch Magnesiumsalze, doch wird der Erfolg hier durch die toxisch anästhesierende Nebenwirkung verdeckt. Kalziumsalze bedingen eine Verstärkung der Tetaniesymptome, die dann wieder durch größere Mengen von Kalziumsalzen aufgehoben werden kann. Auf Grund dieser therapeutischen Erfolge und der bereits erwähnten Erfahrungen der Autoren über vermehrte Kalziumexkretion glauben *Mac Callum* und *Vögtlin*, daß die Epithelkörperchen eine Kontrolle über den Kalziumstoffwechsel ausüben, in dem Sinne, daß nach ihrer Entfernung eine rasche Exkretion möglicherweise zusammen mit einer ungenügenden Resorption und Assimilation den Geweben das wirksame Kalzium entzieht. Durch Wegfall der Ca-Ionen treten dann Muskelkrämpfe in derselben Weise auf, wie sie *Loeb* und *Mac Callum* nach Einführung von Oxalaten, die mit Ca unlösliche Niederschläge bilden, bei normalen Tieren nachweisen konnten. Auch

in diesem Falle bedingt die Zufuhr frischer löslicher Kalziumsalze ein Verschwinden der Krampfsymptome.

Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Tetaniesymptome durch Kalziumsalze ist nach den folgenden Berichten (*Parhon* und *Urechie*, *Berkeley* und *Beebe*, *Bell* und *Martin*, *Ott*) sowie nach meinen eigenen Erfahrungen nicht zu bezweifeln. Die leichten Tetaniesymptome, ja sogar die schweren Anfälle von Tetanie kann man durch die Einverleibung von Kalksalzen stark vermindern, zuweilen völlig zum Verschwinden bringen. Nach Verlauf von 18—24 Stunden setzen dann die Symptome erneuert mit der gleichen Stärke ein. Eine Verlängerung der Lebensdauer durch tägliche Kalziumgaben konnte ich bei meinen thyreopriven Katzen niemals beobachten. Nach den über die therapeutische Beeinflußbarkeit der parathyreopriven Tetanie vorgebrachten Daten kann aus der Wirkung der Kalziumsalze ein bindender Schluß auf die pathogenetische Bedeutung dieser Stoffe nicht gezogen werden. Es wäre sehr wohl möglich, daß die Kalziumsalze hier nur in der gleichen Weise krämpfehemmend wirken, wie bei allen anderen Formen von Muskelzuckungen. Die Erfahrung, daß auch andere Kationen (Magnesium, Baryum, Strontium) die Tetaniekrämpfe günstig beeinflussen, spricht im gleichen Sinne.

Angriffspunkt des hypothetischen Tetaniegiftes.

Versuche, den anatomischen Sitz der Tetanie zu lokalisieren, sind schon früher von *O. Lanz* in *Horsleys* Laboratorium, in neuerer Zeit von *Mac Callum*, von *Falta* und *Rudinger* ausgeführt worden. Ich selbst habe mich in zahlreichen Versuchen mit dem Lokalisationsproblem befaßt. Bis jetzt konnten folgende Befunde erhoben werden:

In einer Extremität, deren Nerven durchschnitten sind, treten nach der Parathyreoidektomie keine Zuckungen auf. Enerviert man die Extremität erst in einem Zeitpunkte, wo die Tetanie bereits am ganzen Körper manifest ist, dann erlöschen die Muskelzuckungen in diesem Beine vollkommen. Auch die Übererregbarkeit des Nerven verschwindet sehr bald. Man kann durch Druck auf den vor einigen Stunden durchtrennten Nerven niemals einen Muskelkrampf der Pfote auslösen, der Nerv erweist sich auch galvanisch nicht übererregbar. Dieser Befund, den ich wiederholt erheben konnte, steht im Widerspruche mit den Angaben von *Falta* und *Rudinger*, welche bei bereits bestehender Tetanie den Ischiadicus durchschnitten und dann noch einige Tage die elektrische Übererregbarkeit und noch bis zu dem 9 Tage später erfolgenden Tode des Tieres normale Erregbarkeit des Nerven konstatierten. Zur Erklärung dieser divergenten Befunde wäre vielleicht in Betracht zu ziehen, daß ich stets an der vorderen Extremität den ganzen Nervenplexus durchschnitt, während *Falta* und *Rudinger* nur den Ischiadicus durchtrennten. Diese Operation reicht aber nicht einmal hin, um die Muskelkrämpfe in der betreffenden Extremität zum völligen Verschwinden zu bringen. Aus diesem Grunde hat schon *Mac Callum* noch den vorderen Cruralnerven und den Nervus obturatorius mitdurchtrennt. Wird überdies die Ischiadicusdurchschneidung nicht hoch oben beim Austritte des Plexus aus dem Becken vorgenommen, dann ist keine Gewähr für die vollkommene Abtrennung vom Zentrum gegeben,

und damit das Bestehenbleiben der Nervenerregbarkeit erklärt. Die von den genannten Autoren gegebene Deutung, daß bei der Tetanie der erhöhte Erregungszustand seinen Grund in einer abnormen Ladung des gesamten Neurons von dem trophischen Zentrum, der Vorderhornganglienzelle aus mit einer noch unbekannten, nicht definierbaren Substanz hat und daß diese Ladung im peripheren Nervenstumpfe noch einige Zeit vorhält, erscheint demnach überflüssig.

Um die Beziehungen der Tetanie zum Rückenmarke zu studieren, eignen sich Tiere, denen das Dorsalmark in der Höhe des 6.—8. Brustwirbels durchtrennt wurde, und welche entweder gleichzeitig parathyreoidektomiert werden oder schon vorher eine Tetanie hatten. Ein Unterschied zwischen diesen zwei Fällen ist nicht wahrzunehmen. Nach der Markdurchtrennung tritt eine komplette schlaffe Lähmung des Hinterkörpers mit zunächst erhaltenen, oft sogar gesteigerten Reflexen ein. Wenn nun tetanische Muskelzuckungen bestehen oder neu auftreten, dann sieht man deutlich, daß auch im komplett gelähmten Hinterkörper nicht nur leichte fibrilläre Kontraktionen, sondern auch zu Bewegungseffekten führende blitzartig rasche Zuckungen ausgedehnter Muskelterritorien auftreten. Es gewährt einen eigentümlichen Anblick, wenn die gelähmten hinteren Extremitäten so rasch und intensiv zucken, daß sie scheinbar Laufbewegungen ausführen. In dem Verhalten der vorderen und hinteren Partie des Tieres besteht aber ein merkbarer Unterschied, welcher bei dem Anschwellen der Muskelkrämpfe zu einem tetanischen Anfalle besonders sinnfällig wird. Dann sieht man am Vordertier äußerst heftige klonische Muskelzuckungen, welche von tonischen Starrkrämpfen unterbrochen werden; auch in den Pausen ist die Muskulatur rigid. Demgegenüber ist das Hintertier in viel geringerem Maße an den Krämpfen beteiligt. Die Muskulatur ist schlaff, nur fibrilläre Muskelzuckungen und einzelne größere, blitzartige Kontraktionen, scheinbare Laufbewegungen sind sichtbar, aber es fehlt jede Spur einer tonischen Starre. Diese Beobachtung lassen die Annahme, daß der Sitz der tetanischen Veränderung in den Vorderhornganglienzellen sei und in einer durch abnorme Ladung bedingten Übererregbarkeit dieser motorischen Ganglienzellen bestehe, äußerst unwahrscheinlich erscheinen. Schon *Mac Callum* hat darauf hingewiesen, daß der Sitz der Übererregung in dem höheren motorischen Neuron, vielleicht subkortikal zu suchen sei.

Die Bedeutung höher gelegener Hirnteile, des Groß- und Kleinhirns für die tetanischen Krämpfe ist noch nicht genügend gewürdigt. Es wird stets bemerkt, daß *Horsley* und *Lanz* nachgewiesen haben, daß nach Exstirpation der motorischen Rindenfelder der einen Seite die Tetanie an der gekreuzten Körperhälfte bestehen bleibt. Beobachtet man solche Tiere näher, dann kann man feststellen, daß während der tetanischen Krämpfe jene Körperhälfte, deren motorische Region exzidiert wurde, viel intensiver betroffen ist, als die andere. Im tetanischen Anfalle ist die tonische Muskelstarre dieser Seite besonders stark ausgebildet. Andrerseits ist zu Zeiten der Remissionen, wenn die Muskelzuckungen spontan oder wie in meinen Versuchen durch Schilddrüsenfütterung völlig sistieren, sowohl bei Hunden, als auch bei Katzen eine so deutliche Hemiparese wahrnehmbar, wie man sie sonst nach Exstirpation der Rindenfelder bei nicht parathyreopriven Tieren

niemals sieht. Auch die Ausschaltung der Kleinhirnrinde der einen Seite führte bei einer Katze zu einer deutlichen Steigerung der tetanischen Erscheinungen auf der gleichen Körperseite. Schon *Lanz* verzeichnete ein ähnliches, „nicht völlig gesichertes Ergebnis" und bemerkte, daß die eigentümliche Gleichgewichtsstörung und der schwankende Gang vieler „thyreoidektomierter" Hunde auf einen Anteil des Kleinhirns an den tetanischen Störungen hinweisen dürfte. Im übrigen meint *Lanz*, daß seine Versuche auf das verlängerte Mark als auf den Hauptsitz der Tetanie hinweisen, doch werden die tetanischen Krämpfe auch von höheren Zentren beeinflußt.

Die Bestrebungen, den Sitz der tetanischen Veränderung genauer zu lokalisieren, haben bisher zu einer vollkommen befriedigenden Beantwortung der Frage nicht geführt. Wir haben gesehen, daß die Annahme von *Rudinger*, welcher den tetanischen Übererregungszustand in die Vorderhornganglienzellen beziehungsweise in das ganze periphere Neuron verlegt, durch die experimentellen Feststellungen nicht gestützt wird. Sie wird übrigens in einer späteren Mitteilung von *Falta* und *Rudinger* dahin modifiziert, daß der Übererregungszustand die motorischen und sensiblen Ganglienzellen, beziehungsweise die peripheren Neuren betrifft. Dieser Zustand der Übererregbarkeit sollte dadurch zustande kommen, daß die Hemmungen, welche normalerweise von den Epithelkörperchen auf dem Wege der hinteren Wurzeln dem Rückenmarke zufließen, nach Entfernung der Epithelkörper in Wegfall kommen. „Durch die beständige Aufspeicherung neuer Energien in den motorischen Ganglienzellen kommt es endlich zum Überfließen des Reizes, zum Ausbruch des tetanischen Anfalls."

Diese komplizierte Hypothese, deren einzige tatsächliche Stütze die bereits erwähnte Wiederherstellung der Adrenalinglykosurie beim thyreopriven Hunde, dem gleichzeitig auch die Epithelkörper exstirpiert wurden, woraus auf einen hemmenden Einfluß der Epithelkörperchen auf den Sympathicus geschlossen wird, bildet, wird den experimentell festgestellten Tatsachen nicht gerecht und kann die nach der Rückenmarksdurchschneidung, sowie nach Hirnläsionen zu beobachtenden Erscheinungen unserem Verständnisse nicht näher bringen. Diese Beobachtungen weisen auf eine Beteiligung höherer Nervenzentren bei der Genese der tetanischen Krämpfe hin; sie geben allerdings keine nähere Auskunft über den Modus des Eingreifens der höheren Hirnteile. Die pathologisch-histologischen Befunde, welche *Mac Callum* im Zentralnervensystem tetanischer Tiere erheben konnte, akut degenerative Veränderungen, wie Kernschwellung in den Vorderhornzellen, Chromatolyse in den Rindenzellen, sprechen gleichfalls für eine Mitaffektion des Zentralnervensystems.

Bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse können wir also nur die erhöhte Erregbarkeit der nervösen Zentra und der mit ihnen in Verbindung stehenden peripheren Nerven und die dadurch bedingte Spasmophilie als Charakteristika der Tetanie anführen, ohne daß wir imstande wären, den genauen anatomischen Sitz sowie die Art der tetanischen Veränderung näher zu definieren. Nur eines läßt sich mit Sicherheit behaupten, das ist, daß eine direkte Affektion der Muskeln selbst nicht vorliegt.

Physiologie der Glandula thyreoidea.

Exstirpationsversuche an Tieren.

Die funktionelle Bedeutung der Schilddrüse erhellt aus jenen Folgeerscheinungen, welche nach operativer Entfernung des Organes wahrzunehmen sind. Wie aus dem Vorangehenden zur Genüge hervorgeht, sind die Exstirpationsversuche aus der Zeit vor der Erkenntnis der Bedeutung der Epithelkörperchen nur insoferne verwertbar, als an Tieren operiert wurde, bei welchen die Exstirpation der Schilddrüse nicht notwendigerweise mit einer Mitentfernung der mit ihr topographisch eng verbundenen Epithelkörperchen einhergeht. Von den älteren Versuchen kommen demnach fast ausschließlich solche an Herbivoren in Betracht. Im Interesse der Klarstellung der Pathogenese mancher Folgesymptome, die sowohl dem Wegfalle der Schilddrüse selbst, als auch der Glandulae parathyreoideae zugeschrieben werden, sind am besten nur Versuche aus neuerer Zeit, in welchen die letzteren absichtlich geschont wurden, heranzuziehen.

Hier sei erwähnt, daß die Versuche der Schilddrüsenzerstörung mit thyreotoxischem Serum, welche von einer Reihe von Autoren *(Gontscharnkoff, Mankowsky, Yates, Mac Callum, Portis, Demoor* und *van Lint, Lüthke, Slatineano)* durchgeführt worden sind, keine näheren Aufklärungen gebracht haben. Manche berichten über Krankheitsbilder, welche der Kachexia thyreopriva entsprachen. In den meisten Fällen handelte es sich aber um akute Erscheinungen der parathyreopriven Tetanie. *Slatineano* fand, daß das thyreotoxische Serum neben seiner hämolytischen Wirkung auch einen ausgesprochen spezifischen Einfluß auf die Schilddrüse ausübt. Kleine Dosen wirken stimulierend, die Absonderung von Kolloid anregend. Nach größeren Dosen kann man Verschwinden des Kolloids, Hypertrophie des Follikularepithels, weiterhin akute Degeneration der Epithelien und rasche Zerstörung derselben wahrnehmen. *Portis* fand nach Einführung von thyreotoxischem Serum Degenerationen nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in der Leber, Milz und Niere. Die Beobachtung *Marchetti*s, daß das Blut einzelner an Schilddrüsenaffektionen leidender Patienten mit thyreotoxischem Kaninchenserum Präzipitation gibt, konnte *Schütze* nicht bestätigen.

Um die Folgen des Ausfalles der Schilddrüsentätigkeit erkennen und richtig bewerten zu können, muß stets berücksichtigt werden, daß akzessorische, vom Hauptorgan räumlich entfernt gelegene Schilddrüsen ein keineswegs seltenes Vorkommnis bilden. Manche Tiere, insbesondere Hunde, denen die Schilddrüse am Halse entfernt wurde, sind deswegen nicht immer schilddrüsenlos. Sie zeigen dementsprechend nur ganz vorübergehend Ausfallserscheinungen oder lassen sogar solche vollkommen vermissen.

Die Folgen des Ausfalles der Schilddrüsentätigkeit sind einigermaßen differente bei jungen, noch im Wachstum befindlichen und bei älteren, erwachsenen Individuen Diese Differenzen betreffen aber nicht das Wesen der durch den Schilddrüsenausfall, der sog. **Athyreosis**, bedingten Alterationen, welche sich stets auf den gesamten Stoffwechsel erstrecken, sondern sind nur darin begründet, daß beim jugendlichen Individuum die Stoffwechselstörungen in den Abänderungen des Wachstums besonders auffällig in Erscheinung treten.

Bei jugendlichen Kaninchen fand *Hofmeister* (1892) nach Exstirpation der Schilddrüse mit Erhaltung der äußeren Epithelkörper ein Zu-

rückbleiben im Wachstum und die Entwicklung eines chronisch kachektischen Zustandes.

Bei näherer Untersuchung zeigte es sich, daß die Wachstumshemmung in einer auffallenden Verzögerung der Ossifikation sowohl der Epiphysenknorpel, als auch der Synchondrosen ihre Ursache hatte. Die größten Unterschiede gegenüber der Norm zeigten die langen Röhrenknochen, das Becken und die Wirbelsäule, weniger der Schädel. Das Längenwachstum der langen Röhrenknochen blieb mindestens um ein Drittel zurück. Die mikroskopische Untersuchung der Epiphysenlinie dieser im Wachstum zurückgebliebenen Knochen ergab eine spezifische Degeneration, Verminderung der normalen Zellwucherung, verbunden mit blasiger Auftreibung der Knorpelhöhlen und Schrumpfung, selbst teilweisen Untergang der Zellen.

Bei der Untersuchung der inneren Organe dieser Tiere konnte *Hofmeister* zunächst die bereits von *Rogowitsch* bei erwachsenen Kaninchen festgestellte Vergrößerung der Hypophyse in ihrem drüsigen Anteile und das Auftreten von großen Vakuolen im Protoplasma der vergrößerten Hauptzellen konstatieren. Eine ähnliche Vakuolisierung und degenerative Veränderungen fanden sich in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Besonders bemerkenswert war der Befund an den Genitalorganen. An den Ovarien ist konstant nebst degenerativen Veränderungen eine verfrühte Reifung zahlreicher Follikel wahrzunehmen. *Jeandelize* fand später bei männlichen Tieren eine Minderentwicklung der Hoden.

v. Eiselsberg beobachtete bei Schafen, die als zehn Tage alte Lämmer thyreoidektomiert wurden, ein starkes Zurückgebliebensein des Wachstums und eine Veränderung im psychischen Verhalten, das entschieden an die apathische Idiotie eines Kretins erinnerte. Bei der Sektion ergab sich neben einer hochgradigen Wachstumsstörung des Knochensystems als besonders auffälliger Befund ein schwerer atheromatöser Prozeß in der Aorta. Die Intima war mit weißen, sehr derben glatten Plaques bedeckt, welche bei der mikroskopischen Untersuchung Verkalkungen ohne Verfettung aufwiesen. Die Hoden waren sehr klein.

Bei Ziegen, welche im Alter von 3 Wochen operiert wurden, konnte *v. Eiselsberg* schon nach einem Monate eine Wachstumshemmung gegenüber dem Kontrolltier wahrnehmen. Nach 4 Monaten post operationem war das Kontrolltier doppelt so schwer als die operierten. Auffällig war neben der Verkürzung der Extremitäten auch die starke Verkürzung des Vorderkopfes, während der Hinterkopf aufgetrieben erschien. Bemerkenswert waren die Veränderungen im Haarwuchse. Während die thyreoidektomierten Schafe auffallend schlecht entwickeltes Vlies hatten, ebenso wie die jungen schilddrüsenlosen Kaninchen eine schlechte Haarentwicklung zeigen, bestand bei den Ziegen eine starke Vermehrung des Haarwuchses und die langen Haare ließen sich mit der Hand leicht büschelweise ausziehen. Hingegen war die Verkümmerung des Hornes bei Schafen und Ziegen gleich intensiv. Daneben bestand meteoristische Auftreibung des Unterleibes, Herabsetzung der Körpertemperatur und Entwicklungshemmung der Keimdrüsen. Die Atheromatose der Aorta und die Apathie waren auch bei Ziegen deutlich ausgeprägt. *Pick* und *Pineles* fanden bei zwei im Alter von 6—10 Wochen thyreoidektomierten Ziegen (in einem Falle trotz der Behandlung mit Jodothyrin) schwere sklerotische Veränderungen an der Aorta und eine Vergrößerung der Nebennieren. Bei einem

im Alter von 4 Wochen thyreoidektomierten Schwein fand *v. Eiselsberg* die Wachstumshemmung deutlich ausgesprochen, doch fehlte hier die apathische Idiotie vollkommen; das Tier war ebenso lebhaft als andere.

Moussu sah bei im Alter von einigen Wochen operierten Schweinen schon nach wenigen Wochen ein dem Myxödem ähnliches Bild: Auftreibung des Abdomens, Bildung von infiltrierten Hautfalten, kahle Hautstellen, andere wieder mit auffallend langen und dicken Borsten, daneben Zurückgebliebensein im Wachstum.

Die Wachstumshemmung, die mangelhafte Tätigkeit der Keimdrüsen, sowie den psychischen Torpor nach der Totalexstirpation der Schilddrüse kann man sehr deutlich auch bei Hühnern wahrnehmen. *Lanz* fand, daß thyreoprive Hühner nur sehr wenige, abnorm kleine und mit papierdünner Schale versehene Eier legen. Durch Verfütterung von Schilddrüse läßt sich eine vermehrte Eiablage erzielen.

Bei jenen Tierarten, wo die Glandulae parathyreoideae in inniger anatomischer Verbindung mit der Schilddrüse stehen, so daß bei der Exstirpation der letzteren die Epithelkörperchen stets mitentfernt werden, waren, solange die totale Thyreoparathyreoidektomie ausgeführt wurde, stets nur die akuten Ausfallerscheinungen bekannt. Man hielt die schwere tödliche Tetanie für die Folge des Schilddrüsenausfalles bei karnivoren Tieren. Nachdem der Beweis der parathyreopriven Genese der Tetanie erbracht war, ging ich daran, auch bei Hunden jenes Krankheitsbild hervorzurufen, welches bei Herbivoren als Folge der reinen Schilddrüsenentfernung bekannt war, in erster Linie die bei jugendlichen Tieren wahrnehmbare Wachstumshemmung.

Wenn man bei jungen Hunden im Alter von 3—5 Wochen die Schilddrüse exstirpiert und dabei sorgfältig auf die Erhaltung der Epithelkörper achtet, gelingt es, wenn die postoperative Tetanie ausbleibt, die Tiere monate- und jahrelang am Leben zu erhalten. Schon nach zirka zwei Monaten zeigen die operierten Hündchen erhebliche Größenunterschiede gegenüber einem Kontrolltier aus demselben Wurfe. Nach 6 Monaten ist diese Differenz so groß, daß das Kontrolltier das Zwei- bis Dreifache des Körpergewichtes aufweist.

Wesentliche Unterschiede bestehen weiters im Gesamthabitus der Tiere. (Abbildungen von solchen thyreopriven Hunden und Kontrolltieren aus demselben Wurfe finden sich in meinen Vorlesungen über Innere Sekretion, 1902.) Die operierten Tiere sind im ganzen viel kleiner, haben zarte, kurze Beine und einen kugelig geformten Schädel mit vorspringender Stirne von infantilem Charakter. Der Bauch erscheint offenbar infolge des räumlichen Mißverhältnisses zwischen Baucheingeweiden und Skelett stark aufgetrieben; zuweilen besteht eine eigentümliche Verkrümmung des Brustbeines. Eine besonders auffällige Differenz dieser Hunde gegenüber den thyreopriven Schafen und Ziegen ist das Fehlen der Apathie und der Verminderung der Intelligenz bei Hunden, während die Schafe und Ziegen *v. Eiselsberg*s eine Verblödung aufwiesen. Das Fehlen der Intelligenzabnahme bei thyreopriven Hunden ist um so auffallender, als ja das Vorkommen von spontanem Kretinismus bei Hunden sichergestellt ist *(v. Wagner)*. Die anatomische Untersuchung des Knochensystems ergibt einen weiteren Unterschied, indem alle Knochen, insbesondere auch die langen Röhrenknochen bei den Hunden auffallend zart sind, im Gegensatz zu den ihrer Schilddrüsen beraubten Herbivoren, welche kurze, dicke und plumpe Knochen

haben. Die Sektion meiner thyreopriven Zwerghunde ergab weiterhin als konstante Befunde die Persistenz einer auffällig großen Thymus bis ins 2.—3. Lebensjahr, wo sonst nur geringe Reste des Organes angetroffen werden, eine deutliche Hypertrophie der Hypophyse mit Vermehrung des Kolloids, eine geringe Hypertrophie der Nebennieren in ihrem Rindenanteile und eine besonders auffällige Hypoplasie der Keimdrüsen. In einem Falle konnte ich eine stark hypertrophische akzessorische Schilddrüse im Fettgewebe an der Aorta nachweisen. Die Haut zeigte weder klinisch noch histologisch an das Myxödem erinnernde Veränderungen. Zu gleichen Ergebnissen gelangten in letzter Zeit *Massaglia* bei Hunden und *Parhon* und *Golstein* bei Katzen. Die Hemmung des Knochenwachstums und der Genitalentwicklung ist eine typische und konstante Folge des Wegfalles der Schilddrüsentätigkeit auch bei jugendlichen Karnivoren.

Die Veränderungen, welche man an älteren Tieren nach der reinen Schilddrüsenexstirpation zu sehen bekommt, sind im allgemeinen viel weniger deutlich. Hier beschränken sich die Ausfallserscheinungen hauptsächlich auf Veränderungen des Stoffwechsels und manifestieren sich klinisch in einer Verminderung der Freßlust, trägen Verdauungstätigkeit und endlich in einer zunehmenden Abmagerung, in der **Kachexia thyreopriva.**

Abnahme der Intelligenz kann zumeist nicht konstatiert werden. In der Unlust zur aktiven Tätigkeit und in der Trägheit der vollführten Bewegungen kann man Zeichen der Apathie erblicken. Trophische Störungen von Seite der Haut sind sehr häufig. Sie bestehen in einem auffällig verstärkten Haarausfall, Trockenheit der Epidermis und in mehr oder weniger ausgebreiteten Ekzemen. Von verschiedenen Seiten ist auch eine myxödematöse Schwellung des subcutanen Zellgewebes und Idiotie beim Affen *(Horsley)*, beim Schwein, Ziege und Schaf *(Moussu)* und bei der Katze *(v. Wagner)* beschrieben worden. Das Auftreten von an das Myxödem erinnernden Hautveränderungen konnte ich bisher bei keiner Tierart wahrnehmen.

Bemerkenswert sind die Veränderungen im Blute. Man sieht eine fortschreitend erheblichere Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, gleichzeitig eine zunehmende Leukocytose, bei welcher die mononukleären und eosinophilen Zellen besonders vermehrt sind *(Falta* und *Berterelli)*.

Die typische und nach meinen Erfahrungen konstante Folge des Schilddrüsenausfalles bei erwachsenen Tieren bildet eine fortschreitende Abmagerung, die unter den Erscheinungen der schwersten Kachexie zum Tode führt. Sie wird nur in jenen nicht allzu seltenen Fällen vermißt, wo akzessorische Schilddrüsen vorhanden sind und durch ihre Hypertrophie den Funktionsausfall des Hauptorganes mehr oder minder vollkommen decken. Bei Hunden sind solche akzessorische Schilddrüsen ein ziemlich häufiges Vorkommnis. Man kann darauf rechnen, von 5 Fällen einmal ein akzessorisches Schilddrüsenstück anzutreffen; seltener sieht man solche bei Katzen.

Bei Katzen beginnt die Abmagerung schon nach wenigen Tagen, wenn die Nahrungsaufnahme noch kaum eingeschränkt ist. Später zeigen die Tiere stark verminderte Freßlust und nehmen nur Milch als einzige Nahrung auf, so daß sie im Verlaufe von einigen Wochen extreme Grade der Abmagerung erreichen.

Bei Hunden beginnt die Gewichtsabnahme erst viel später und schreitet nur langsam fort, so daß diese Tiere Monate, ja sogar 1—2 Jahre ohne Schilddrüse leben können. Sie bieten allerdings dann ein trauriges Bild

hochgradiger Abmagerung und trophischer Störungen der Haut dar. Der Exitus thyreopriver Tiere wird am häufigsten durch akzidentale Infektionskrankheiten herbeigeführt.

Der Sektionsbefund bietet ein charakteristisches Merkmal, das ist die Vergrößerung der Hypophyse, welche entsprechend der Lebensdauer verschiedene Grade erreicht. Bei Tieren, welche die Schilddrüsenentfernung lange Zeit überlebt haben, findet man nicht selten Hypophysen von der zwei- bis dreifachen Größe der normalen.

Die Veränderungen, welche die Hypophyse nach der Thyreoidektomie erleidet, sind von *Rogowitsch* (1888) zum erstenmal erkannt worden. An Kaninchen und Hunden fand er schon 8—14 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation eine Vergrößerung der Hypophyse, welche sich histologisch durch die Volumszunahme des Zellprotoplasmas und Auseinanderrücken der Kerne, Vermehrung von Vakuolen im Zelleibe und durch eine Zunahme des Kolloids dokumentierte. Daneben bestand eine starke Erweiterung der Blutgefäße und auffallender Blutreichtum des Organes. Die späteren Untersucher (*Stieda, Tizzoni* und *Centanni, Hofmeister, Gley, Leonhardt, Pisenti* und *Viola, Alquier, Lusena, Thaon, Torri, Lucien* und *Parisot*) konnten den gleichen Befund an der Hypophyse erheben. Nur *Katzenstein* und *Traina* haben die Hypophysenhypertrophie nach der Thyreoidektomie vermißt, offenbar weil ihre Tiere zu frühzeitig zur Sektion gelangt sind. Wie *Cimorrani* feststellen konnte, ist die Hypertrophie des Hirnanhanges nicht auf die Entfernung der Epithelkörperchen, sondern auf jene der Schilddrüse zu beziehen. Nach diesem Autor erhält die thyreoprive Hypertrophie der Hypophyse einen spezifischen Charakter durch die Anwesenheit gewisser Zellen, die besonders durch ihre Größe ein deutliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber der durch Kastration entstehenden Hypertrophie darstellen.

Herring beschreibt auch im nervösen Anteile der Hypophyse bemerkenswerte Veränderungen, Alterationen der Gliazellen nach der Thyreoidektomie.

Die von mehreren Seiten behauptete Milzvergrößerung nach Entfernung der Schilddrüse stellt keinen typischen Befund dar.

Die **Veränderungen des Stoffwechsels nach der Schilddrüsenentfernung** sind konstant und ziemlich charakteristisch. Zur Klarstellung der Stoffwechselalterationen können allerdings die älteren Versuche, in welchen namentlich beim Hund und bei der Katze stets die Thyreoparathyreoidektomie ausgeführt wurde, kaum herangezogen werden. Die nach dieser Operation eintretende akute Tetanie bedingt durch die Muskelkrämpfe eine Umsatzsteigerung und überdies wird durch die ungleichmäßige, zum Teil sogar fehlende Nahrungsaufnahme der schwerkranken tetanischen Tiere jede genaue Stoffwechseluntersuchung von vornherein vereitelt. Die Resultate der in großer Anzahl vorliegenden Untersuchungen des Gaswechsels sowie des Eiweißumsatzes (*E. Maier, Smith, Michaelsen, Dutto* und *Monaco, E. Roos, Ver Ecke, Verstraeten, Gluzinski* und *Lemberger, Formanek, Ducceschi* u. A.) zeigen demnach vielfache Widersprüche und können nur unter Berücksichtigung der angeführten Verhältnisse verwertet werden.

Die reine Schilddrüsenexstirpation führt eine Herabsetzung des Stoffwechsels, ein Sinken des Grundumsatzes und eine Verminderung des Eiweißbedarfes herbei. In Exstirpationsversuchen mit Schonung der Epithelkörper konnten *Eppinger, Falta* und *Rudinger* zeigen, daß der Eiweißumsatz schilddrüsenloser Hunde im Hungerzustande tiefer liegt wie der

normaler Hunde gleichen Gewichtes. Bei größeren Tieren beträgt in der ersten Zeit, solange etwaige akzessorische Schilddrüsen noch nicht hypertrophiert sind, die Herabsetzung des Hungereiweißumsatzes ein Drittel, sogar die Hälfte. Nach der Exstirpation der Schilddrüse kann die Zufuhr von Kohlenhydraten oder Fetten den Eiweißumsatz nicht oder in viel geringerem Grade als unter normalen Verhältnissen herabdrücken.

Über das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels bei schilddrüsenlosen Tieren lagen Angaben vor *(Falkenberg, R. Hirsch)*, denen zufolge die Entfernung der Schilddrüse eine Glykosurie und eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker bedingt. *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* zeigten aber, daß nach der reinen Thyreoidektomie niemals Glykosurie eintritt und die Verfütterung selbst sehr großer Zuckermengen ohne Zuckerausscheidung vertragen wird. Diese Autoren wiesen die auffallende Tatsache nach, daß beim schilddrüsenlosen Tier eine Adrenalininjektion, welche beim normalen Hunde eine intensive Glykosurie sowie eine Steigerung des Hungereiweißumsatzes hervorruft, keine Glykosurie erzeugt, auch dann nicht, wenn gleichzeitig Zucker verfüttert wird. Zugleich bewirkt das Adrenalin ein deutliches Heruntergehen des Hungereiweißumsatzes. Sie führen die Angaben über Glykosurie und Herabsetzung der Assimilationsgrenze bei schilddrüsenlosen Tieren darauf zurück, daß hier stets totale Thyreoparathyreoidektomien ausgeführt worden sind. Nach kompletter Entfernung des Schilddrüsenapparates tritt eine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel ein, welche sich nach den Versuchen von *Underhill* und *Tadasu Saiki* besonders gut dadurch demonstrieren läßt, daß nach der subkutanen Injektion von 5—7 *g* Zucker pro Kilogramm Körpergewicht in 20%iger Lösung eine beträchtliche und lang andauernde Zuckerausscheidung eintritt. *Eppinger, Falta* und *Rudinger* zeigten weiters, daß bei thyreo-parathyreoidektomierten Hunden das Adrenalin eine stärkere Glykosurie bedingt als bei normalen Tieren, und daß hierbei auch der Hungereiweißumsatz deutlich ansteigen kann. Nach der Exstirpation mehrerer Epithelkörperchen trat auch eine mehr oder weniger starke Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker ein, auch dann, wenn keine manifeste Tetanie bestand. Die Einwirkung des Epithelkörperausfalles auf den Stoffwechsel ist entgegengesetzt jener, welche durch die Exstirpation der Schilddrüse hervorgerufen wird, denn bei der reinen Athyreosis besteht eine Erhöhung der Assimilationsgrenze für Zucker und die Glykosurie nach Zufuhr von Adrenalin bleibt aus. *R. Hirsch* sieht aber die Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Stärke und Zucker nach der Parathyreoidektomie als typisches Symptom der Tetanie an und glaubt, daß diese Glykosurie durch den Einfluß des Nervensystems bedingt ist, denn sie tritt erst dann ein, wenn die in der Tetanie sich manifestierende Störung des Nervensystems bereits entwickelt ist.

Die Angabe von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* über das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie nach Schilddrüsenexstirpation konnten *Grey* und *de Santelle* an Hunden, *Pick* und *Pineles* nur an Kaninchen, nicht aber an jungen thyreopriven Ziegen bestätigen, während nach *Underhill* und *Hilditch* bei thyreopriven Hunden eine deutliche Adrenalinglykosurie nachweisbar ist. Bei Katzen fand *Ritzmann*, daß nach totaler Thyreo-Parathyreoidektomie in den ersten 2 Tagen die intravenöse Infusion verdünnter Adrenalinlösungen keine Glykosurie erzeugt, auch dann nicht, wenn solche Mengen benützt werden, die für Normaltiere als überaus große gelten

müssen. Für das Versagen der Adrenalinwirkung ist die maximale Entwicklung des akuten Stadiums der Exstirpationsfolgen Bedingung, und die Beeinträchtigung der Adrenalinglykosurie geht ganz parallel mit der Entwicklung der charakteristischen Exstirpationsfolgen. Nach *Ritzmann* hängt diese also nicht mit dem Fehlen der Schilddrüse oder mit einem Ausfall durch die Exstirpation zusammen, sondern ist der Ausdruck einer Zustandsänderung, wie sie im Verlaufe der Anpassung des Organismus an das Fehlen der Schilddrüse sich entwickelt.

Die Beziehungen der Schilddrüse zum Kohlehydratstoffwechsel legen den Gedanken nahe, daß diese Korrelation erst unter Vermittlung des für den Kohlehydratstoffwechsel besonders bedeutsamen Organes, der Bauchspeicheldrüse, zustande komme. Die Annahme von Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas ist zum ersten Male von *Lorand* ausgesprochen worden. Auf Grund von experimentellen und histologischen Untersuchungen versuchte dieser Autor Stützen für seine Anschauung beizubringen. Er wies darauf hin, daß bei pankreaslosen Hunden nach Exstirpation der Schilddrüse der Zucker im Harne schwindet und daß nach Exstirpation des Pankreas der Kolloidgehalt der Schilddrüse vermehrt ist. Über histologische Zeichen vermehrter Schilddrüsentätigkeit nach Pankreasexstirpation berichtet neuestens auch *Licini*, während *Falta* und *Bertelli* nach der Thyreoidektomie eine ausgesprochene Vermehrung und Hypertrophie der *Langerhans*schen Zellhaufen fanden.

Die Versuche von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* zur Klarstellung der funktionellen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas lieferten die nachfolgenden Ergebnisse:

I. Wird die Thyreoidea längere Zeit vor der Pankreasexstirpation (7 beziehungsweise 13 Tage) entfernt, so zeigt der resultierende Diabetes folgende Charakteristica:

a) Der Hungereiweißumsatz ist gegenüber dem eines gleichgroßen Hundes nur wenig gesteigert, während man bei Exstirpation des Pankreas allein eine Steigerung um das 3—4fache erhält.

b) Der Quotient D:N ist wesentlich höher als nach Exstirpation des Pankreas allein. Während er im letzten Falle regelmäßig zwischen 2·8 und 3 schwankt, findet man ihn hier um 3·5. Dies gilt sowohl für den Hungerzustand, als auch bei Fütterung mit Fleisch.

c) Die Körpergewichtsabnahme solcher hungernder Hunde ist verhältnismäßig gering.

II. Wird Schilddrüse und Pankreas gleichzeitig entfernt, so gibt sich der Ausfall des Schilddrüsensekretes erst allmählich kund. Hier findet man am ersten Tag nach der Exstirpation noch einen Wert für die Hungereiweißzersetzung, welcher vollkommen dem nach isolierter Pankreasexstirpation entspricht. Statt eines weiteren Ansteigens der Hungereiweißzersetzung tritt aber jetzt ein Absinken derselben ein, wobei der Quotient D:N auch hier abnorm hohe Werte erreicht.

Auf Grund dieser Feststellungen gelangten *Eppinger, Falta* und *Rudinger* zu dem Schlusse, daß die Schilddrüse und das chromaffine System und wie später *Falta* und *Berterelli* hinzugefügt haben, auch der Infundibularteil der Hypophyse als eine Gruppe von Blutdrüsen zu betrachten sind, welche auf den Stoffwechsel steigernd, akzeleratorisch einwirken, während ihnen gegenüber jene Blutdrüsen stehen, welche wie das

Pankreas und die Epithelkörperchen den Stoffwechsel retardativ beeinflussen.

Nachdem diese Gruppen von innersekretorischen Organen miteinander in Wechselbeziehungen stehen, bringt die Exstirpation einer Blutdrüse zweierlei Wirkungen hervor. Erstens direkte durch den Ausfall des spezifischen Sekretes und zweitens indirekte durch Störungen der anderen Blutdrüsen, welche de norma hemmend oder fördernd beeinflußt worden sind. Die Schilddrüse soll nun die Tätigkeit des chromaffinen Systems fördern und jene des Pankreas hemmen. Nach Exstirpation der Thyreoidea wird als direkte Wirkung die Herabsetzung des Eiweiß-, Fett- und Salzumsatzes zu betrachten sein, während als indirekte Wirkung einerseits der Wegfall der Förderung des chromaffinen Systems und andrerseits durch Ausfall der Hemmung des Pankreas eine Überfunktion dieses Organes eintritt.

Nach den genannten Autoren werden die Wirkungen der innersekretorischen Organe auf den Stoffwechsel und die Wechselwirkungen der Blutdrüsen durch das Nervensystem vermittelt.

Diese Organe stehen in zweifachen Beziehungen zum vegetativen Nervensystem. Einerseits wird jedes derselben von einem bestimmten Abschnitt des vegetativen Nervensystems innerviert und andrerseits wirkt das innere Sekret wieder auf den Erregungszustand des entsprechenden Nerven ein. Die stoffwechselfördernde Gruppe hat eine sympathische Innervation und erregt sympathische Fasern, während sie gleichzeitig die autonomen Nerven hemmt. Umgekehrt besitzt die retardative Gruppe eine autonome Innervation, wirkt autonom fördernd und sympathisch hemmend. Speziell für die Schilddrüse wird eine doppelte: autonome und sympathische Innervation angenommen und eine Einwirkung des Schilddrüsensekretes auf beide Anteile des vegetativen Nervensystemes postuliert.

Nach dem Wegfall der Schilddrüse besteht ein verminderter Erregungszustand des Sympathicus, welcher sich in der trägen Zirkulation und trophischen Störungen manifestiert. Der Adrenalinreiz, welcher im Gebiete dieses Nerven angreift, wird beim schilddrüsenlosen Tier keine Glykosurie und nur eine sehr geringe blutdrucksteigernde Wirkung ausüben. Die Athyreosis wird aber zugleich auch eine Verminderung des Erregungszustandes autonomer Nerven zur Folge haben. Als Zeichen derselben wäre die Trägheit der Darmbewegungen, die geringe Wirkung des Pilokarpins und die gesteigerte Wirkungsintensität des Atropins auf das Auge schilddrüsenloser Tiere *(Asher)* anzusehen.

Die Beeinflussung des Fettumsatzes durch den Ausfall der Schilddrüse im Sinne einer Herabsetzung ist experimentell festgestellt.

In bezug auf den Salzstoffwechsel fanden *Falta, Tedesko* und *Bolaffio* bei längere Zeit vorher thyreoidektomierten Hunden in den ersten Hungertagen keine Verminderung. Es liegen aber Angaben vor, daß bei schilddrüsenlosen Tieren die Chlorausscheidung und die Ausfuhr von Kalk, Phosphor und Magnesia im Harne vermindert ist, während nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen eine Steigerung der Kalk- und Phosphorausscheidung im Kote und der Magnesiaausfuhr im Harne *(Falta)* eintritt.

Der Schilddrüsenausfall wirkt demnach herabsetzend auf den Salzstoffwechsel ebenso wie auf den Eiweißumsatz, doch besteht zwischen beiden Vorgängen kein Parallelismus.

Symptomatologie der Athyreosis und Hypothyreosis beim Menschen.

Beim Menschen beschrieb *W. Gull* 1873 unter der Bezeichnung „Cretenoid state in adult life in women" einen Symptomenkomplex, welchen dann *W. Ord* 1877 als eine besondere Krankheit mit dem Namen „Myxödem", *Charcot* 1879 als „Cachexie pachydermique" bezeichnete. Beim sporadischen Kretinismus hatte schon früher *Curling* eine Atrophie beziehungsweise Fehlen der Schilddrüse konstatieren können und auch beim Myxödem ist eine pathogenetische Beziehung zur Thyreoidea vermutet worden, doch sind die Folgezustände des Wegfalles der Schilddrüsentätigkeit beim Menschen erst durch jene Schilderungen bekannt und entsprechend gewürdigt worden, welche *Reverdin* und *Kocher* (1882—1883) unabhängig voneinander über die Symptome gegeben haben, welche nach Totalexstirpation der kropfig entarteten Schilddrüse beobachtet werden können. Dieses Krankheitsbild nannte *Reverdin* Myxoedème postoperatoire, *Kocher* Cachexia strumipriva.

Operative Athyreosis.

Das konstanteste Symptom der mangelnden Schilddrüsenfunktion ist, sowie beim wachsenden Tier, auch beim jugendlichen, noch nicht ausgewachsenen Menschen eine erhebliche Störung des Längenwachstums, während das Wachstum in die Breite fast ungestört vor sich geht *(v. Bruns)*. Die Wachstumshemmung, durch welche ein zwerghafter Habitus der betreffenden Individuen bedingt wird, hat in der mangelhaften endochondralen Verknöcherung ihre Ursache. Schon am Röntgenbilde ist das Offenbleiben der Epiphysenlinien und bei der Sektion die nur äußerst unvollkommene Verknöcherung der Epiphysenenden zu konstatieren, während die periostale Knochenbildung keine Störungen erlitten hat. Aber nicht allein das Knochenwachstum, sondern die gesamte Körperentwicklung ist wesentlich gehemmt. Es zeigt sich dies in erster Linie an der mangelhaften Entwicklung der Geschlechtsorgane, so daß die Geschlechtsreife nur sehr verspätet oder überhaupt nicht eintritt. Von sonstigen Organveränderungen wäre zunächst noch die von *Schönemann* konstatierte Vergrößerung und Degeneration der Hypophyse, erstere bereits intra vitam im Röntgenbilde nachweisbar, hervorzuheben. Neben der somatischen ist aber auch die psychische Minderentwicklung besonders auffällig. Sie äußert sich sowohl in einer verminderten Beweglichkeit, als auch in verringerter Intelligenz, so daß solche thyreoprive Kinder den Eindruck von Kretins hervorrufen.

Bei Erwachsenen, wo die Erscheinungen von Seite des Wachstums wegfallen, stehen die Symptome von Seite des Nervensystems im Vordergrunde. Nachdem Müdigkeit und Schmerzen in den Gliedern vorangegangen sind, läßt zunächst die körperliche Beweglichkeit erheblich nach, und es besteht ein bei der kräftig entwickelten Muskulatur besonders auffälliger Mangel an muskulärer Leistungsfähigkeit. Bald ist auch eine Abnahme der geistigen Regsamkeit, ein Nachlassen aller Geisteskräfte bemerkbar. Von körperlichen Zeichen treten besonders die Veränderungen

der Haut hervor, welche der Erkrankung ihren Namen verschafft haben. Die Haut ist auffallend weiß, wachsartig, verdickt, gedunsen, dabei immer trocken. Zunächst im Gesicht, dann auch an den Extremitäten besteht eine eigenartige ödematöse Schwellung, die auf Fingerdruck nur zum geringsten Teile schwindet, dem ganzen Körper eine besondere Plumpheit, dem Gesichte einen starren Ausdruck verleiht. Die Blutzirkulation und die Ernährung der Haut sind wesentlich geschädigt. Die Blässe und Kälte der Haut sind die objektiven, das ständige Kältegefühl das subjektive Symptom der herabgesetzten Hautzirkulation. Die Trockenheit und Abschilferung der Haut, chronische Ekzeme und sekundäre Pigmentierungen, ferner das Weißwerden der Haare und starker Haarausfall sind Zeichen trophischer Störungen. Auch die sichtbaren Schleimhäute der Zunge, der Uvula und der Nase zeigen ödematöse Schwellung. Sehr bemerkenswert sind die Veränderungen in der Funktion der Geschlechtsorgane. Bei Frauen gehört die Menorrhagie zu den niemals fehlenden Symptomen der Athyreosis. Schwangerschaft kann wohl eintreten, sie verschlimmert aber auffällig alle Krankheitserscheinungen. Die Ehen von stark kachektischen Männern bleiben unfruchtbar. Im Blutbilde ist eine ziemlich hochgradige Anämie, starke Verminderung der Zahl der roten und eine relative Vermehrung der weißen Blutkörperchen, besonders der mononukleären Zellen wahrzunehmen.

Nach *Kocher* kann der Mensch ungefähr 7 Jahre ohne Schilddrüse leben, allerdings mit schweren Kachexiesymptomen. Er kann an der Kachexie allein ohne Komplikationen zugrunde gehen.

In 70% der Fälle von Totalexstirpationen treten Ausfallserscheinungen ein. Wo solche fehlen, war die Strumektomie keine totale oder es waren von vorneherein akzessorische Schilddrüsen vorhanden. Auch nach partiellen Excisionen kropfiger Schilddrüsen können Symptome der Kachexie in abgeschwächter Form, eine mitigierte Cachexia thyreopriva, dem von *Hertoghe* beschriebenen, spontan auftretenden „chronischen gutartigen Hypothyreoidismus“ analog zur Beobachtung gelangen.

Um die üblen Folgen einer Strumektomie zu verhüten, muß **unbedingt Schilddrüsengewebe zurückgelassen** werden, wenn es auch kaum möglich ist, für das Quantum Schilddrüse absolute Maße anzugeben. *Kocher* glaubt, es müsse bei diffus erkrankter Schilddrüse stets ein Viertel des vergrößerten Organes erhalten werden, wenn man sich nicht Gefahren aussetzen will.

Die Ausfallserscheinungen nach totaler Schilddrüsenexstirpation können übrigens eine spontan einsetzende Besserung aufweisen. Diese fällt zeitlich mit dem Heranwachsen einer „Kropfrezidive“ zusammen, wobei aber nicht die Kropfbildung, sondern die hyperplastische Entwicklung etwa vorhandener oder zurückgelassener Reste normalen Schilddrüsengewebes die günstige Wirkung erklärt. Es tritt in diesen Fällen eine Autotransplantation ein. Andrerseits kann sich manchmal nach partieller Kropfexzision eine Kachexie entwickeln in dem Zeitpunkte, wo der zurückgebliebene Rest oder die Schilddrüse der anderen Seite einer kropfigen Degeneration verfällt. Wie *Kocher* hervorhebt, sind Kropf und Kropf zwei verschiedene Dinge. Einmal kann der Kropf eine Hyperplasie funktionierenden Schilddrüsengewebes, das anderemal eine zum Wegfall der normalen Funktion führende Degeneration bedeuten.

Genuine Athyreosis und Hypothyreosis.

An die Besprechung der Folgen der operativen Entfernung der Schilddrüse können gleich jene genuine Krankheitsbilder angeschlossen werden. welche nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse **durch einen Ausfall der Schilddrüsentätigkeit bedingt** angesehen werden. In erster Linie ist hier das **Myxoedema adultorum,** auch schlechweg Myxödem genannt, zu besprechen. Eine nähere Schilderung der Symptome dieser Krankheit können wir uns ersparen, denn wir müßten einfach das bei der Cachexia strumipriva Gesagte wiederholen. Die volle Identität der Symptome rechtfertigt die Bezeichnung der letzteren als operatives Myxödem. Neben der Identität der Symptome weisen auch die allerdings spärlichen Sektionsbefunde der genuinen Myxödemfälle darauf hin, daß diese Krankheit ebenso wie die Cachexia thyreopriva durch den Wegfall oder zumindest in einer erheblichen Einschränkung der Schilddrüsentätigkeit ihre Ursache hat. Die Schilddrüse ist nämlich immer stark verkleinert, mitunter ganz atrophisch, von blasser Farbe und mikroskopisch ist eine Verödung des Drüsenparenchyms nebst einer Wucherung des interstitiellen Bindegewebes zu konstatieren. Nur in bezug auf die Ätiologie, die Entstehungsursachen dieser langsam progredienten Atrophie des Schilddrüsengewebes sind wir heute noch völlig im Unklaren. Hervorzuheben wäre nur, daß die Erkrankung in der überwiegenden Zahl (80%) Frauen betrifft und sich sehr häufig an Störungen des Geschlechtslebens, mitunter an akute Infektionskrankheiten anschließt und auffallenderweise in jenen Ländern (Großbritannien, Belgien) häufiger vorkommt, wo der Kropf nicht endemisch ist.

Die an das typische Myxödem sich anschließenden abortiven Formen, welche von *Hertoghe* unter der Bezeichnung **Hypothyroidie benigne chronique** beschrieben worden sind, können dem nach partiellen Kropfexcisionen auftretenden Myxoedema postoperativum frustrum an die Seite gestellt werden.

In diesen Fällen, welchen in der neueren Zeit erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt wird, gelangen nur einzelne allerdings oft charakteristische Teilsymptome des Myxödems, wie trophische und vasomotorische Störungen an der Haut, Fehlen der Schweißsekretion, Ausfall der Haare, seltener das eigenartige Hautödem zur Entwicklung. Überdies kommen noch Funktionsalterationen der Genitalorgane (Menorrhagien) vor. Durch die erfolgreiche Schilddrüsentherapie wird der Nachweis geliefert, daß hier Krankheitszustände vorliegen, welche durch eine herabgesetzte Tätigkeit der Schilddrüse, durch eine Hypothyreosis hervorgerufen werden.

Für ein anderes in dieser Gruppe eingereihtes Krankheitsbild, die sog. **Adipositas dolorosa** oder die **Dercumsche Krankheit**, ist der pathogenetische Zusammenhang mit der Schilddrüse noch nicht vollkommen sichergestellt. Der amerikanische Neurolog *Dercum* beschrieb im Jahre 1888 ein Krankheitsbild, das durch das Auftreten von zirkumskripten, sehr schmerzhaften Fettumoren im subkutanen Gewebe an verschiedenen Körperstellen charakterisiert ist und mit dem Myxödem manche Analogien darbietet. Neben den lokalisierten Fettgeschwülsten kommt auch eine diffuse Fettansammlung und eine zuweilen äußerst auffällige Fettleibigkeit vor. Daneben besteht zumeist eine hochgradige Muskelschwäche, so daß die

Kranken wegen der großen Schmerzhaftigkeit der Bewegungen ihre willkürlichen Muskelaktionen auf ein Minimum einschränken. Diese psychische Leistungsfähigkeit kann unbeeinflußt bleiben, zuweilen sind an das Myxödem erinnernde geistige Apathie, seltener auch psychische Exaltationszustände vorhanden. Nähere Stoffwechseluntersuchungen liegen bisher nicht vor; in einzelnen Fällen ist Glykosurie beobachtet worden. Auffällig ist das Fehlen der eosinophilen Leukozyten im Blute. Von den bisher zur Sektion gelangten 6 Fällen zeigten 5 mehr oder weniger eingreifende pathologische Veränderungen der Schilddrüse. In einem Falle von *Dercum* und *Mac Charthy* war die Schilddrüse normal, dagegen fand sich ein Adenokarzinom der Hypophyse.

Die pathologisch-anatomischen Befunde scheinen demnach die thyreogene Genese der Adipositas dolorosa zu stützen, doch kann die Beteiligung der Hypophyse und vielleicht auch der Keimdrüsen, welche vielfach gleichfalls atrophisch gefunden werden, bei der Entstehung dieser Krankheit nicht ausgeschlossen werden.

Von französischen Autoren *(Féré, Kaplan* und *Fédoroff)* wird übrigens die Meinung vertreten, daß diese Krankheit eine mit Hysterie verbundene Fettsucht sei, bei der die Schilddrüse keine pathogenetische Bedeutung besitzt.

Bei der *Dercum*schen Krankheit führte die Schilddrüsenmedikation in einzelnen Fällen zu einer Besserung, war aber auch öfters völlig erfolglos.

Der herabgesetzten Schilddrüsentätigkeit wird ferner eine besondere pathogenetische Bedeutung zugeschrieben für das Zustandekommen jener Veränderungen in vorgeschrittenem Lebensalter, welche man unter der Bezeichnung der **Alterskachexie** oder **senilen Degeneration** zusammenfaßt. Die Grundlage der Vorstellung, daß das Altern mit Veränderungen der Schilddrüse in ursächlichem Zusammenhang steht, bildet auf der einen Seite der von *Horsley* erbrachte oder richtiger besonders betonte Nachweis, daß die Schilddrüse in vorgeschrittenem Alter atrophisch wird, ihre Follikeln schrumpfen und in den Epithelzellen regressive Veränderungen eintreten, auf der anderen Seite wurde die weitgehende Analogie der Erscheinungen des Greisenalters mit den Symptomen des Myxödems betont. Das Ausfallen der Haare und Zähne, das Trocken- und Faltigwerden der Haut, die herabgesetzte Körpertemperatur, die verminderte Schweißsekretion, die träge Verdauungstätigkeit, der herabgesetzte Stoffwechsel und die hierbei auffällige primäre Fettablagerung und nachfolgende Abmagerung, die Atrophie des Genitales, die Abnahme der psychischen Leistungsfähigkeit und die im ganzen herabgesetzte Tätigkeit des Nervensystems sind Erscheinungen, welche an jene des chronischen Myxödems erinnern. *Horsley* und noch schärfer *Vermehren* haben dem Gedanken Ausdruck verliehen, daß die Senilität zum Teile wenigstens auf eine Degeneration der Schilddrüse zurückzuführen ist, ebenso wie umgekehrt das Myxödem als prämature Senilität betrachtet werden kann.

Das vorzeitige Altern, das *Gilford* als Progeria bezeichnete, wurde dann von *Rummo* und seinen Schülern als eigenes Krankheitsbild unter der Bezeichnung Senilismus oder Geroderma genitodistrofico beschrieben.

Dieses ist durch eine im jugendlichen Alter auftretende greisenhafte Veränderung der Haut und mangelhafte Entwicklung des Sexualapparates

charakterisiert und sollte, auf Veränderungen der Schilddrüse beruhend, eine Form des Myxoedema frustum darstellen.

In neuerer Zeit vertritt *Lorand* die Anschauung, daß das Altern, beziehungsweise die senile Involution mit den Veränderungen der Schilddrüse und weiterhin aller anderen Organe mit innerer Sekretion in ursächlichem Zusammenhang steht. *Lorand* verweist gleichfalls auf die Übereinstimmung der Altersveränderungen mit den Myxödemsymptomen, insbesondere auf die in beiden Fällen eintretende Stoffwechselherabsetzung und die trophischen Störungen in der Haut, die allgemeine Zunahme des Bindegewebes, das Aufhören der Tätigkeit der Keimdrüsen. Nach seiner Auffassung ist dann die Atrophie der Schilddrüse von regressiven Veränderungen in den anderen innersekretorischen Organen (Hypophyse, Nebenniere) gefolgt.

Zu dieser Hypothese der Entstehung der senilen Involution als Folge der Veränderungen der innersekretorischen Organe wäre folgendes zu bemerken. Der kausale Zusammenhang zwischen den unzweifelhaft vorhandenen regressiven Veränderungen in den innersekretorischen Organen und den Erscheinungen der Alterskachexie ist keineswegs bewiesen. Wir können uns sehr gut vorstellen, daß die ersteren nicht die Ursache, sondern eine Folge der im Greisenalter bestehenden allgemeinen Ernährungsstörung darstellen. *Ewald* hat mit Recht darauf hingewiesen, daß die Atrophie des Intestinaltraktes, die eine der wesentlichsten und bedingenden Ursachen der Alterskachexie ist und im Mittelpunkte derselben steht, beim Myxödem vollständig vermißt wird.

Für die Annahme, daß der Ausfall anderer Organe mit innerer Sekretion als Ursache der senilen Degeneration zu betrachten ist, haben wir bis heute keine genügenden Anhaltspunkte. Die Pathogenese der senilen Involution kann erst auf Grund eingehender Untersuchungen eine hinreichende Klärung erfahren.

Weitaus besser sind wir über die Folgezustände unterrichtet, welche durch eine **Verminderung der Schilddrüsentätigkeit im jugendlichen Alter** zustande kommen.

Außer dem Myxödem kommen nämlich bei noch wachsenden Individuen durch den Wegfall der Schilddrüsentätigkeit bedingte Krankheitsformen vor, in welchen geradeso, wie bei der operativen Athyreosis, die Wachstumsstörungen und die schweren Intelligenzdefekte in den Vordergrund treten. Mit Rücksicht auf die große symptomatologische Ähnlichkeit dieser Fälle mit dem endemischen Kretinismus sind sie allgemein als **sporadischer Kretinismus** bezeichnet worden. Aus dem buntem Gewirre der Fälle von sporadischem Kretinismus konnte *Pineles* durch eine scharfsinnige Analyse zwei gesonderte Krankheitstypen herausheben: das **kongenitale Myxödem,** von ihm Thyreoaplasie genannt, und das **infantile Myxödem.** Das letztere zeigt neben den Zeichen des Myxödems noch Wachstumsstörungen ebenso wie das kongenitale Myxödem, doch nicht so hochgradig ausgebildet wie dieses.

Das infantile Myxödem ist in bezug auf seine Verbreitung, auf das erste Auftreten im oder nach dem fünften Lebensjahre, nach seinem klinischen Verlaufe, vor allem aber dadurch, daß es niemals angeboren, sondern stets erworben ist, mit dem Myxödem der Erwachsenen auf eine Stufe zu stellen. In beiden Fällen handelt es sich um pathologische, zu einer

Atrophie des Parenchyms führende Veränderungen in einer bereits ausgebildeten Schilddrüse.

Beim kongenitalen Myxödem liegt aber eine angeborene Bildungsanomalie eine **Thyreoaplasie** vor. *Pineles* weist an der Hand der in der Literatur genauer beschriebenen Fälle nach, daß das vollkommene Fehlen der Schilddrüse nicht eine sekundäre Folge vorangegangener Erkrankungen, sondern einen kongenitalen Bildungsdefekt mit Anwesenheit der unversehrt gebliebenen Epithelkörperchen darstellt: das reinste durch die Natur ausgeführte Experiment eines totalen Schilddrüsenausfalles. Dementsprechend ist auch das klinische Bild wie bei der operativen Athyreosis ein äußerst schweres: ausgesprochener Zwergwuchs, schwere Idiotie und schwere Erscheinungen des Myxödems in der frühesten Kindheit beginnend.

Das kongenitale Myxödem, das in seinen Erscheinungen weitgehende Ähnlichkeit mit dem endemischen Kretinismus aufweist, unterscheidet sich von diesem durch sein sporadisches Auftreten sowie dadurch, daß in der Ascendenz niemals endemischer Kretinismus und sehr selten Kropf gefunden wird, was beim endemischen Kretinismus beinahe ausnahmslos der Fall ist.

In die Gruppe der durch Hypothyreosis im Kindesalter bedingten Affektionen wird auch der Infantilismus eingereiht.

Unter **Infantilismus** versteht man nach der von *Lasègue* gegebenen Definition eine Entwicklungsstörung, welche die Persistenz infantiler Charaktere in somatischer und psychischer Hinsicht zur Folge hat. Als Hauptmerkmale derselben gelten die Kleinheit des knöchernen Skeletts und der inneren Organe, mangelhafte Entwicklung der Keimdrüsen und der Hilfsorgane des Geschlechtsapparates, endlich ein Zurückbleiben der psychischen Leistungen auf kindlicher Stufe.

Die Bezeichnung Infantilismus fand zunächst auf jene Fälle Anwendung, in welchen die Entwicklungshemmung durch Ernährungsstörungen der verschiedensten Art, durch Erkrankungen des Gefäßsystems, des Gehirns usw. zustande gekommen ist. Diese Form, der Infantilismus dystrophicus oder Typus Lorrain, hat mehrere ätiologische Unterarten. Er kann als Folge einer Hypoplasie des Gefäßsystems *(Virchow)* bei hereditärer Syphilis, nach Alkoholismus und anderen chronischen Vergiftungen der Eltern, bei primären Gehirnerkrankungen, bei frühzeitig erworbenen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Pellagra), Stoffwechselstörungen (Chlorose) und Herzfehlern (Pulmonaris- und Mitralinsuffizienz), endlich auch durch Verkümmerung in schlechten hygienischen Verhältnissen und durch mangelhafte Ernährung im Kindesalter zustande kommen.

Durch das nähere Studium des infantilen Myxödems und des Kretinismus und auf Grundlage der Erkenntnis der pathogenetischen Beziehungen dieser Erkrankungen zur Schilddrüse ist in den neunziger Jahren durch *Brissaud* und dann von einer Reihe von französischen Autoren (*Meige*, *Thibierge*, *Hertoghe* etc.) auf die nahen Beziehungen zwischen den Abortivformen des Myxödems und gewissen Formen des Infantilismus hingewiesen worden. *Brissaud* bezeichnete diese Formen als Infantilismus myxoedematosus oder Myxinfantilismus und war der Anschauung, daß sowohl der dystrophische als auch der myxödematöse Typus thyreogenen Ursprungs sind.

Eine Reihe von Autoren, vor allem *Hertoghe,* führen alle Fälle von Infantilismus auf Störungen der Schilddrüsenfunktion zurück. Andere *(De Sanctis, Ferranini, Anton)* betonen aber die Tatsache, daß es schwere und leichte Infantilisformen gibt, bei welchen die Schilddrüse wohl erhalten ist. Das Vorkommen eines Typus *Brissaud* und die pathogenetische Bedeutung der Schilddrüse bei diesen Fälle wird aber allgemein anerkannt.

Seitdem man den Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen innersekretorischen Organen eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt und jenen Einfluß kennen gelernt hat, welchen eine Reihe dieser Organe (Hypophyse, Nebenniere, Keimdrüsen) auf die somatische und psychische Entwicklung des Individuums ausüben, werden jene Formen des Infantilismus, welche nicht als dystrophische betrachtet werden können, als solche angesehen, in welchen die Entwicklungshemmung durch Anomalien eines oder mehrerer innersekretorischer Organe bedingt ist.

Diesen Entwicklungsstörungen stehen eine Reihe anderer durch frühzeitigen Wachstumsstillstand bedingte Formen gegenüber, bei welchen wohl auch mangelhafte Genitalentwicklung und zuweilen auch Störungen der Intelligenz vorkommen, die aber bereits heute ziemlich gut differenziert werden können. In erster Reihe wäre hier der **echte Zwergwuchs,** Nanismus, Mikrossomia, Nanosomia nach *Virchow* zu erwähnen. Dem echten, keinen ethnologischen, sondern einen pathologischen Begriff bezeichnenden Zwergwuchs hat *A. Paltauf* ein eingehendes Studium gewidmet. *D. v. Hansemann* unterscheidet zwei verschiedene Formen von Nanosomie. Die eine Form ist dadurch charakterisiert, daß die Individuen zu irgend einer Zeit aufhören zu wachsen (Nanosomia infantilis), die zweite beruht auf einer zu kleinen Anlage von Anfang an (Nanosomia primordialis). Die letztere Gruppe von Nanosomen werden mit bedeutend geringerer Größe geboren, bleiben auch stets kleiner als normale Individuen desselben Alters, erreichen aber einen definitiven Abschluß in ihrer Entwicklung. Die Epiphysenknorpel verknöchern, die Geschlechtsreife wird erlangt und wesentliche Zeichen des Infantilismus sind an ihnen nicht wahrzunehmen. Bei der Nanosomia infantilis werden die Individuen in der Regel mit normaler Größe geboren. Das Wachstum hört zu irgend einer Zeit auf oder richtiger es besteht ein abnorm langsames und trotz lebenslangen Offenbleibens der Epiphysenfugen *(Schaafhausen, Joachimsthal)* vorzeitig sistierendes Wachstum. Es handelt sich hierbei aber auch um körperlich wohlausgebildete und proportioniert gebaute, zumeist auch geistig nicht zurückgebliebene Individuen, welche nach der zutreffenden Bezeichnung von *Bayon* aussehen wie normale Menschen, die durch ein umgekehrtes Opernglas angesehen werden. Erst wenn der echte Zwergwuchs mit Idiotie und Anomalien des Knochenbaues, welche vielleicht die Folgen einer übrigens seltenen Rachitis sind, verknüpft ist, kann er vom Infantilismus schwieriger differenziert werden.

Auch die **Achondroplasie** (Chondrodystrophia hyperplastica foetalis, Rachitis foetalis, Mikromelie nach *Kassowitz*) bietet einige verwandte klinische Züge mit dem infantilen Myxödem dar. Doch kennzeichnet der Mangel von Intelligenzdefekten und das charakteristische Mißverhältnis der Kürze der Extremitäten einerseits und der Länge von Kopf und Rumpf andrerseits zur Genüge die Mikromelie als eigene Erkrankung, bei welcher das Zurückbleiben im Längenwachstum eine Folge

des Fehlens der Knorpelzellensäulen an den Appositionsstellen der langen Röhrenknochen bildet.

Schwieriger gestaltet sich die Differentialdiagnose zwischen sporadischem Myxödem und dem sog. **Mongolismus.** Denn hier bestehen neben der Hemmung des Längenwachstums noch Anomalien in der Schädelkonfiguration, Einsenkung des Nasenrückens, Offenbleiben der Fontanellen, dicke Zunge, mangelhafte Ausbildung der Sexualorgane und insbesondere auch Störungen der Intelligenz, anfängliche Apathie und Schlafsucht, die später in eine Art von dementen Bewegungstrieb übergeht. Nach *Kassowitz* kann der Mongolismus durch die Schiefstellung der Lidspalten und Epikanthusbildung, durch das Fehlen der myxödematösen Hautbeschaffenheit, durch die normale Bildung der Knochenherde in den kurzen Knochen und Epiphysen und vor allem durch das völlige Versagen der Schilddrüsenmedikation von infantilem Myxödem genügend unterschieden werden. Für den Mongolismus kann der Ausfall der Funktion der übrigens meist normalen Schilddrüse kaum als pathogenetische Grundlage angenommen werden. Es ist vielmehr von verschiedenen Seiten *(Alt, Schüller)* darauf hingewiesen worden, daß hier eine Affektion der Keimdrüsen, ein primärer Disgenitalismus in Betracht gezogen werden müsse.

Eine bei weitem größere klinische und namentlich soziale Bedeutung als die bisher geschilderten, durch Schilddrüsenausfall bedingten Erkrankungen besitzt der sogenannte **endemische Kretinismus.** Zunächst schon wegen seiner großen Verbreitung. Zählte man doch 1883 in Italien 12.882, in Österreich diesseits der Leitha 12.815, in Frankreich im Jahre 1873 120.000 Kretins, die sich auf Savoyen, die Seealpen und Pyrenäen verteilten.

Klinisch ist der endemische Kretinismus durch dieselben Symptome charakterisiert, welche wir als Folgen der Athyreosis nunmehr wiederholt beschrieben haben. Im Vordergrunde steht die Wachstumsstörung des Skeletts und der Weichteile, insbesondere die ziemlich charakteristische Änderung der Physiognomie, welche durch die breite, tief eingezogene Nasenwurzel erzeugt wird, die den Ausdruck des frühzeitigen Wachstumsstillstandes der Schädelbasis bildet. Neben dem eigenartigen Zwergwuchs besteht noch eine auffallende Entwicklungshemmung des Genitalapparates, so daß dieser auf der infantilen Entwicklungsstufe stehen bleibt. Die Haut zeigt dieselben trophischen Störungen und dieselbe Beschaffenheit wie beim Myxödem. Am bezeichnendsten sind für die Kretins die Hemmung der geistigen Entwicklung, die Idiotie und die Störungen im Gebiete des Sinnestätigkeiten, vor allem die Taubheit, beziehungsweise Taubstummheit.

Eine besondere Beachtung verdient das Verhalten der Schilddrüse beim endemischen Kretinismus. Die diesbezüglichen Angaben der Literatur sind nicht ganz übereinstimmend. Es werden von den verschiedenen Autoren Fälle erwähnt, in welchen die Schilddrüse gefehlt hat. Nach *v. Wagner* soll dies sogar in 10% der Fälle bei den „Musterkretins“ zutreffen. Allerdings handelt es sich nur um intravitale Befunde, während bei der Obduktion bisher ein totaler Schwund einer bereits entwickelten Schilddrüse oder eine Schilddrüsenaplasie nicht nachgewiesen werden konnte. Fälle von kongenitalem Schilddrüsenmangel werden demnach in die Gruppe der kongenitalen Myxödeme nach *Pineles* einzureihen sein. Der gewöhn-

liche Befund bei Kretins ist die kropfartige Entartung, seltener eine Atrophie der Schilddrüse *(v. Eiselsberg)*. Dementsprechend ergaben die histologischen Untersuchungen teils strumöse Hypertrophien, teils einfache oder chronisch entzündliche Atrophien, zum Teil auch beide Prozesse nebeneinander im Schilddrüsenparenchym. *W. Scholz* hebt aber ausdrücklich hervor, daß sowohl in seinen Fällen als auch in einzelnen früher untersuchten noch funktionierendes Schilddrüsengewebe vorhanden war.

Über die Ursachen und das Wesen des endemischen Kretinismus sind eine kaum übersehbare Anzahl von Hypothesen aufgestellt worden. *St. Lager* erwähnt bereits im Jahre 1867 42 verschiedene Ansichten über die Genese des Kropfes und Kretinismus von 378 Autoren. Diese haben heute kaum mehr als historisches Interesse.

Heute haben angesichts der Ergebnisse des Tierexperiments und der zahlreichen am Menschen gewonnenen Erfahrungen über die Folgen des Schilddrüsenmangels wohl alle Autoren die von *Kocher, v. Wagner* vertretene Anschauung akzeptiert, daß die Ursache der kretinistischen Degeneration in einer Funktionsstörung der Schilddrüse, einer Athyreosis chronica gegeben ist oder mit anderen Worten ohne Schädigung der Schilddrüsenfunktion kein Kretinismus möglich ist *(Ewald)*.

Nur darüber bestehen noch Meinungsdifferenzen, ob der endemische Kretinismus einfach mit einer Athyreosis identifiziert werden könne, und ob die Schilddrüsenerkrankung die primäre Ursache aller Symptome und nicht etwa selbst erst die Folge einer anderen allgemeinen Degeneration sei.

W. Scholz steht auf dem Standpunkte, daß Kretinismus und Athyreosis nicht ohneweiters identifiziert werden können und begründet dies erstens mit dem Hinweis auf seine Befunde von funktionierendem Schilddrüsengewebe bei Kretins, ferner auf die Differenz im Stoffwechsel und im Verhalten bei Schilddrüsendarreichung der Kretins gegenüber jenem schilddrüsenloser Individuen. Nach der Ansicht von *Scholz* ist der endemische Kretinismus „eine mit cerebralen Schädigungen bisher unbekannter Ursache gepaarte strumöse Entartung der Bewohner gewisser Territorien“.

Zwischen den Folgen des totalen und partiellen Schilddrüsenmangels einerseits und dem endemischen Kretinismus bestehen tatsächlich Unterschiede, welche von verschiedenen Autoren mehr oder minder scharf betont worden sind. So hebt *Ewald* in erster Linie den durchgreifenden Unterschied im Knochenwachstum hervor. Die Athyreosis bewirkt eine gleichmäßige Verzögerung der endochondralen Ossifikation und führt zum Zwergwuchs. Beim Kretin handelt es sich dagegen nach dem Röntgenbilde um eine ungleichmäßige Verzögerung und einen mißbildeten Knochenaufbau, wozu dann in einzelnen Fällen die prämature Synostose hinzutreten kann. Weiters ist auch im Verlaufe eine Differenz unverkennbar, denn die Krankheit der Kretine ist mit einer langen Lebensdauer vereinbar, sie bleibt nach einer gewissen Zeit stationär, während das Myxödem in allen seinen Formen progredient ist und zum Tode führt.

Wichtiger als die weiteren klinisch-symptomatologischen Unterschiede ist die Tatsache der völlig verschiedenen Ätiologie. Bei dem endemischen Kretinismus sind, wie bereits in der Bezeichnung enthalten ist, gewisse

territoriale Ursachen wirksam, es muß eine endemische Noxe, die bisher allerdings nicht näher bekannt ist, angenommen werden. Hierbei besteht die Möglichkeit, daß dieses schädliche Agens nicht allein die Schilddrüse, und vor allem nicht diese primär affiziert. Auf Grund solcher Erwägungen kommt *Ewald* neuestens zu dem Schlusse, daß der endemische Kretinismus „einen Zustand physischer und intellektueller chronischer Degeneration darstellt, der abhängig ist von lokalen Ursachen und einer durch sie herbeigeführten mehr weniger ausgesprochenen Degeneration der Schilddrüse. Indem sich die letztere unter dem Einflusse der ersteren ausbildet, hat sie eine besondere typische Krankheitsform zur Folge, die als die Resultante beider eben genannten Faktoren anzusehen ist".

In der Ätiologie bestehen unzweifelhaft sehr innige Beziehungen zwischen dem endemischen Kretinismus und dem endemischen Kropf. Schon *Virchow* hat betont, „daß der eigentliche endemische Kretinismus regelmäßig auf Kropfterritorien vorkommt und daß wir keine Region auf der Erde kennen, wo Kretinismus in einer wirklich endemischen Verbreitung existierte, wo nicht zugleich Kropf in großer Ausdehnung vorhanden wäre". Außer dieser territorialen Zusammengehörigkeit beider Krankheiten sprechen noch eine Reihe von Tatsachen für den engsten ätiologischen Zusammenhang. So vor allem die von *Fodéré* (1800) hervorgehobene und seither ausnahmslos bestätigte Beobachtung, daß in den meisten Fällen von Kretinismus die Eltern selbst kretinistisch oder mit Kropf behaftet waren, zumindest aber in der Ascendenz ausnahmslos Kropf nachzuweisen war. Schon *Fodéré* glaubte deshalb, daß der Kropf der erste Grad einer Degenerationserscheinung sei, deren letzte Stufe der Kretinismus bildet. Und dieser Auffassung sind nicht nur die Mehrzahl der Beobachter stets gewesen, sondern sie wird auch heute noch allgemein angenommen, vor allem natürlich mit Rücksicht auf die gemeinsame Ätiologie beider Krankheiten.

In der Frage der Ätiologie des endemischen Kropfes und Kretinismus kann heute ungefähr folgendes als feststehend betrachtet werden. Beide Krankheiten sind in bezug auf ihr Vorkommen an gewisse Territorien gebunden. Solche sind in Europa die Hochgebirge, vor allem das Gebiet der Zentralalpen, in Asien der Himalaja, in Zentralamerika die Kordilleren, in Afrika das Hochland. Aus genauerer Vergleichung der in Betracht kommenden Verhältnisse geht hervor, daß die Verbreitung dieser Endemien weder mit klimatischen noch mit meteorologischen Ursachen, sondern sicherlich nur mit der Bodenbeschaffenheit in Zusammenhang steht. *Bircher* kam auf Grund eingehender Studien zu dem Schlusse, daß der endemische Kropf und die kretinistische Degeneration nur auf marinen Ablagerungen, und zwar auf den marinen Sedimenten des paläzoischen Zeitalters (Devon, Silur, Kohle, Dyas), der triasischen Periode und der Tertiärzeit vorkommt und daß die aus dem Inneren der Erde glutflüssig aufgestiegenen und an der Oberfläche erstarrten Eruptivgebilde des krystallinischen Gesteins der archäischen Formationsgruppe, die Sedimente des Jura und des Kreidemeeres, des quaternären Meeres, sowie sämtliche Süßwasserablagerungen von Kropf frei sind. Aus den Untersuchungen von *Kocher* ergab sich zwar, daß diese Sätze gewisser Einschränkungen bedürfen, doch betont *Kocher* selbst in Übereinstimmung mit *Bircher*, daß nicht die mineralogische Boden-

beschaffenheit, nicht die grobchemische Beschaffenheit der Gesteine, sondern bestimmte, der geologischen Formation anhaftende Bodenverunreinigungen die Hauptbedeutung haben. Das aus einer bestimmten Bodenformation entstammende und durch spezifische Beimengungen verunreinigte Wasser ist es, dem man die Entstehung des Kropfes und des Kretinismus zuschreiben muß.

Die ätiologische Bedeutung des Trinkwassers kann kaum bezweifelt werden, wenn man die oft bestätigte Erfahrung berücksichtigt, daß das Trinken von Wasser aus bestimmten Quellen, den sogenannten Kropfbrunnen, in kurzer Zeit Kropf erzeugen kann und andrerseits auch in kropfigen Gegenden Personen, welche das Kropfwasser vermieden haben, vom Kropf verschont geblieben sind. Direkt beweisend sind die Experimente im großen, welche einmal in der Gemeinde Bozel in der Tarantaise und ein zweites Mal in der Gemeinde Rupperswil im Aargau mit der Einführung einer neuen Wasserleitung aus kropffreien Bodenschichten angestellt worden sind. Sie sind beidemal glänzend gelungen, indem die früher an Kropf und Kretinen sehr reichen Orte seit der neuen Wasserversorgung innerhalb von 20 Jahren nahezu kropf- und kretinfrei geworden sind. Weitere Beobachtungen, insbesondere die Erfahrung, daß das Kochen und Filtrieren des Trinkwassers in Kropfgegenden die Kropfbildung verhindern, zeigen auch, daß im Trinkwasser allem Anscheine nach ein lebendes Agens, ein oder mehrere besondere Erreger das Wirksame sind. Die chemische Zusammensetzung des Wassers, etwa der Mangel oder der Gehalt an bestimmten Substanzen, wie an Jod, Phosphaten, Kalk- oder Magnesiumsalzen, dürfte kaum in Betracht kommen.

Wenn somit die Wahrscheinlichkeit, daß es sich hier um chronische Infektionskrankheiten handelt, deren Erreger im Trinkwasser enthalten sind, sehr groß ist, konnte bisher der Beweis hierfür in einer völlig befriedigenden Weise nicht geführt werden. Der direkte Nachweis von lebenden Erregern des Kropfes ist bis heute noch nicht gelungen. *Kolle*, welcher mit den neuesten Methoden der ätiologischen Forschung an das Studium der Frage herantrat, konnte weder in der Darmflora, noch in der strumös veränderten Thyreoidea, noch auch im Blute von Kropfkranken spezifische Erreger nachweisen. Auch seine Bemühungen, spezifische Stoffe mittelst der Immunisierung und der Immunitätsreaktionen oder durch die anaphylaktische Reaktion nachzuweisen, sind erfolglos geblieben. Versuche der Übertragung des Kropfes auf chirurgischem Wege waren gleichfalls negativ.

Tränkversuche an Tieren, die in Kropfgegenden häufig mit Kröpfen behaftet sind, liegen allerdings vor, doch vorläufig in ungenügender Anzahl. *Lustig* und *Carle* konnten bei einem Pferde und einem jungen Hunde — dem einzigen aus einer Serie von 13 Tieren — durch fortgesetzte Tränkung mit Kropfwasser aus dem Aostatale eine langsam progressive Vergrößerung der Schilddrüse erzeugen, welche zurückging, als man den Tieren statt des genuinen filtriertes Wasser gab.

Versuche von *Grassi* und *Munaron* ergaben keine eindeutigen Resultate. Hunde aus kropffreier Gegend, in kropfverseuchte Orte gebracht, bekamen Kröpfe, auch wenn sie mit gekochter Nahrung und gekochtem Wasser gefüttert wurden, während andere mit ungekochtem Kropfwasser

getränkte und mit dem Filtrationsrückstand von solchem Wasser gefütterte Tiere kropffrei blieben. Nachdem aber Hunde, welche in Räumen gehalten wurden, in denen reichlich feuchtes Erdreich und faulendes Material aus einer kropfverseuchten Gegend abgelagert war, zweifellose Kropfentwicklung aufwiesen, gelangten *Grassi* und *Munaron* zu dem Schlusse, daß man die Ursache von Kropf und Kretinismus in Giften zu suchen habe, welche von einem spezifischen Mikroben abstammen, der nicht im Körper, sondern frei in der Außenwelt, in feuchtem Material, mit Vorliebe im Erdreich lebt. Diese Gifte gelangen mit verschiedenen Vehikeln, vielleicht auch mit dem Trinkwasser durch den Verdauungskanal in den Körper.

v. Wagner und *Schlagenhaufer* konnten bei jungen Hunden mit dem angereicherten Niederschlage des Wassers eines Kropfbrunnens in Zeltweg (Steiermark) keine Kropfentwicklung erzielen.

Mc Carrison behauptet, daß man durch Verabreichung des ungekochten Filtrationsrückstandes von Kropfwasser beim Menschen Kropf erzeugen kann.

In neuester Zeit berichten *Wilms* und *E. Bircher* über äußerst wichtige experimentelle Untersuchungen in der Frage der Strumaerzeugung. Durch Tränkung mit aus gewissen Quellen entnommenen Wässern gelang es ihnen bei Affen und Hunden, besonders aber bei Ratten, sowohl nodöse als auch parenchymatöse Kröpfe zu erzeugen. Nachdem auch das durch Berkefieldfilter durchgelassene Wasser regelmäßig eine strumöse Degeneration der Schilddrüse hervorrief, während der Rückstand unwirksam war, stehen diese Forscher auf dem Standpunkte, daß die Struma nicht durch ein Miasma, sondern durch ein Toxin erzeugt werde.

Die in der Literatur vorliegenden Angaben (*Halsted*, *Lanz*, *Marine* und *Lenhart*), daß die Nachkommenschaft von weiblichen Tieren mit reduzierter Schilddrüse häufig Kröpfe, mangelhaft funktionierende Schilddrüsen und sogar kretinoiden Typus aufweisen kann, fanden bei der Nachprüfung durch *v. Wagner* und *Schlagenhaufer* keine Bestätigung.

Diese Autoren bringen sehr interessante Beiträge zur Frage des endemischen Kretinismus bei Tieren. Während Kröpfe bei verschiedenen Tierarten (Schwein, Kalb, Hund) ein keineswegs seltenes Vorkommnis bilden, sind die Berichte über die Erkrankungen von Tieren an Kretinismus äußerst mangelhafte. *v. Wagner* und *Schlagenhaufer* geben Beschreibungen und sehr instruktive Abbildungen von fünf selbst beobachteten Hundekretins. Die plumpe Gestalt, der breite und kurze Schädel, die trockene, schuppige Haut, der gewöhnlich unbehaarte Schwanz, das mangelhafte Gehörvermögen, die Apathie, die trägen und unbeholfenen Bewegungen, die geringe Freßlust und der verlangsamte Stoffwechsel sind auffallende Kennzeichen kretinistischer Hunde. Einen charakteristischen Befund bietet die Haut bei der mikroskopischen Untersuchung in der reichlichen Einlagerung einer bei der Hämatoxylineosinfärbung sich blau färbenden Substanz. Dieselbe blaugefärbte Substanz konnte auch in der Haut von thyreoidektomierten Ziegen nachgewiesen werden. Die Schilddrüsen solcher Tiere sind in ihren Dimensionen von der Norm kaum abweichend und zeigen auch histologisch keine nennenswerten Veränderungen, sie sind reichlich kolloidhältig, haben ein niedriges Follikularepithel, zeigen jedoch keine Degenerationserscheinungen. Die Thymus bietet die Zeichen frühzeitiger Involution dar. Durch Fütterung mit Schilddrüsensubstanz konnten die klinischen

Symptome des Kretinismus ebenso wie die Hautveränderungen zum Schwinden gebracht werden. Das Aussetzen der Schilddrüsenmedikation hatte wieder das Auftreten kretinistischer Symptome im Aussehen und Benehmen der Hunde und der typischen Hautalteration zur Folge.

Substitutionstherapie.

Nicht nur für das Verständnis der Schilddrüsenphysiologie wichtig, sondern auch für **die erfolgreiche Bekämpfung der Ausfallserscheinungen** überaus bedeutungsvoll sind die Ergebnisse jener Bestrebungen, in welchen eine Substitution der Schilddrüse versucht wurde. Den Gedanken, die durch die operative Entfernung des Organes gesetzten Störungen mittelst einer Transplantation zu beheben, faßte zum ersten Male *Schiff* im Jahre 1884 und es gelang ihm, schilddrüsenlose Hunde durch die Transplantation frischer Schilddrüse in die Peritonealhöhle längere Zeit am Leben zu erhalten. Erst durch die exakten Versuche von *v. Eiselsberg* ist der Nachweis geführt worden, daß die implantierte Schilddrüse einheilen und funktionieren kann. Durch die Versuche von *Schiff* ermutigt, hat *Kocher* die Schilddrüsentransplantation auch am Menschen ohne Erfolg versucht, während *Bircher* (1890) bei einer Frau mit Kachexia strumipriva durch die Schilddrüsenimplantation einen vorübergehenden Erfolg erzielen konnte. *v. Horsley* trat dann mit dem Vorschlage hervor, die Einpflanzung von Schafschilddrüsen nicht nur beim postoperativen, sondern auch beim genuinen Mixödem und beim Kretinismus zu versuchen. Die hierauf von mehreren Chirurgen ausgeführten Implantationen hatten kürzer oder länger dauernde günstige Erfolge. Gegenüber der relativ schwierigen und nicht ganz harmlosen operativen Transplantation bedeutete die Einführung der Substitutionstherapie mittelst Zufuhr von Schilddrüsensaft schon methodisch einen großen Fortschritt; sie ist auch bedeutungsvoll für die nähere Erkenntnis der Funktion des Schilddrüsenapparates.

Im Jahre 1891 berichtete zuerst *Vassale* und bald nach ihm *Gley*, daß es gelingt, die nach Schilddrüsenentfernung auftretenden Erscheinungen durch intravenöse Injektion von wässerigen Extrakten der Schilddrüse zum Rückgang zu bringen. Als Ausfallserscheinungen beim Tier wurden damals in erster Reihe oder fast ausschließlich die tetanischen Symptome betrachtet, und die erzielten Besserungen betrafen nur die Tetanie. Die Kachexie und Tetanie sind damals noch als einheitliche Krankheitsbilder betrachtet worden. Seitdem wir aber wissen, daß die nach Entfernung des Schilddrüsenapparates auftretenden akuten, nervösen Störungen auf die Mitentfernung der Glandulae parathyreoideae zu beziehen sind, müssen die älteren Angaben über die Substitution der Schilddrüse, sei es durch Transplantation, sei es durch Extraktzufuhr, einer Revision unterzogen werden.

Die Angaben über Transplantation der Epithelkörper und über Schilddrüsenzufuhr bei der Tetanie fanden bereits eine ausführliche Besprechung. Hier soll nur auf jene Angaben Bezug genommen werden, welche die **Transplantation** der Schilddrüse selbst betreffen.

Im Anschlusse an die Versuche von *Schiff* und *v. Eiselsberg* ist die Überpflanzung der Schilddrüse wiederholt (*Carle*, *Ribbert*, *Ferratti*, *Fano* und *Zanda*, *Zuccaro*, *Bouchard*, *Lamari* und *Sgobdo*, *Cannizzaro*, *Ughetti*,

Ferrari, *Sultan*, *Pantaleone*, *Enderlen)* bei den verschiedenen Tierarten und in mannigfach variierter Anordnung der Auto- und Heterotransplantationen versucht worden. Als Implantationsstelle wurde das präperitoneale oder subkutane Gewebe am häufigsten benützt. Um die transplantierte Schilddrüse unter besonders günstige Zirkulationsverhältnisse zu bringen, wählte *Payr* die Milz als Implantationsstelle. *Kocher* machte den Vorschlag, die an die Epiphysenlinie grenzende spongiöse Substanz der Röhrenknochen, die Metaphyse der Tibia als Einpflanzungsort zu benützen und *Sermann* teilte die Ergebnisse solcher Einpflanzungsversuche mit. Im Vorjahre berichtete *Salzer* über präperitoneale Transplantationen der Schilddrüsen bei Kaninchen.

Was zunächst die Einheilung des transplantierten Organes betrifft, so konnte von fast sämtlichen Untersuchern festgestellt werden, daß die Schilddrüse zunächst einem Degenerationsprozesse unterliegt, welcher in der Peripherie geringer, gegen das Zentrum immer intensiver wird und hier sogar zu einer vollständigen Nekrose führt. Von der Peripherie her dringen Blutgefäße in das Organ ein und man findet zunächst eine relativ gut erhaltene Randzone, daran anschließend eine Granulationszone und das nekrotische Zentrum. Die Regeneration geht von den peripheren Follikeln aus, und es entstehen Gruppen und Stränge von epithelialen Zellen, die sich zu Follikeln umbilden. An Stelle des Granulationsgewebes trifft man später nur Drüsensubstanz, während im nekrotischen Zentrum eine bindegewebige Narbe entsteht. Schließlich mit der zunehmend besseren Vaskularisation zeigt das vollkommen eingeheilte Organ denselben Bau, wie die normale Schilddrüse.

Wie *Cristiani* zeigen und *Salzer* bestätigen konnte, besteht ein Unterschied in der Einheilung der Schilddrüse beim thyreopriven und beim normalen Tier. Sie geht beim schilddrüsenlosen Tier viel rascher vor sich. Die Vaskularisation ist viel stärker, so daß nach zirka 3 Wochen nach der Transplantation eine große, in mächtiger Proliferation befindliche Drüse vorliegt, während beim normalen Kontrolltier dieses Stadium erst ungefähr in 7—8 Wochen erreicht wird. Die Unterschiede gleichen sich erst nach 5 bis 6 Monaten aus. Diese raschere und bessere Einheilung erfolgt offenbar infolge der rascheren und besseren Gefäßversorgung beim schilddrüsenlosen Tier. Die frühzeitige funktionelle Inanspruchnahme des Organes ist also für die Einheilung von Bedeutung. *Cristiani* konnte zeigen, daß bei normalen Ratten Schilddrüsenstücke, in die Ohren implantiert, gut einheilen, während bei mit Thyreoidintabletten gefütterten Tieren an den Impfstellen nur Narbengewebe ohne jede Schilddrüsenstruktur zu finden ist und meint, der Bedarf des Organismus an Schilddrüsenfunktion erleichtert und beschleunigt die Reorganisation des überpflanzten Gewebes. Die schöne, große implantierte Drüse beim thyreopriven Tier kann mit *Salzer* als vikariierend hypertrophisch betrachtet werden.

Entsprechend der guten Einheilung der transplantierten Schilddrüse sind auch die Resultate in bezug auf die Funktion durchaus günstige. In der ersten Zeit nach der Überpflanzung kann das implantierte Organ nur als chemisches Depot wirksamer Schilddrüsenstoffe betrachtet werden; späterhin mit der zunehmenden Regeneration wird der Pfröpfling die Funktion des Organes vollkommen übernehmen können. Dementsprechend bleiben Tiere, denen ein Schilddrüsenlappen implantiert, der Rest des Organs aber exstir-

piert wurde, monatelang am Leben, ohne irgendwelche krankhafte Störungen zu zeigen. Erst nach der Exstirpation der Milz, in welche die Schilddrüse implantiert war, konnte *Payr* bei einigen Tieren postoperative Tetanie (offenbar wegen der Mitentfernung der Epithelkörperchen), sowie thyreoprive Kachexie: starke Abmagerung, Struppigwerden des Felles, Ausfallen der Haare beobachten.

Ein besonderes Interesse verdient die Mitteilung *Payr*s, der zufolge bei einem 6jährigen Kind mit schwerem infantilen Myxödem, das $3^1/_2$ Jahre vergeblich mit Schilddrüse gefüttert wurde, die Verpflanzung eines großen Stückes von der Mutter des Kindes frisch entnommenen Schilddrüsengewebes in die Milz eine bemerkenswerte Besserung in somatischer und intellektueller Richtung zur Folge hatte.

Die Transplantation gesunden Schilddrüsengewebes zu therapeutischen Zwecken wird in geeigneten Fällen besonders beim Versagen der medikamentösen Substitution in Betracht gezogen werden können. Wie *Salzer* überzeugend dartut, wird das subkutane oder präperitoneale Gewebe als Implantationsstelle zu benützen sein, nachdem auch bei dieser Art der Einpflanzung die Kolloidabfuhr eine ausreichende ist und die Vaskularisation zumindest gleich, wenn nicht sogar reichlicher wird wie in der an normaler Stelle befindlichen Drüse. Nachdem, wie *Cristiani* richtig bemerkt hat, die Transplantationen zu therapeutischen Zwecken wahrscheinlich wiederholt werden müssen, verdient die subkutane oder präperitoneale Implantation zweifellos einen Vorrang gegenüber den Einpflanzungen in die Milz oder in den Knochen.

Die chirurgische Substitution wird aber stets nur eine beschränkte Anwendung finden, nachdem wir gerade bei der Schilddrüse in der glücklichen Lage sind, einen Ersatz der Organfunktion auf medikamentösem Wege erzielen zu können.

Die **Substitutionstherapie durch Zufuhr von Extrakten** und mehr oder weniger gereinigten Präparaten aus der Schilddrüse bei allen jenen krankhaften Störungen, welche auf einen Wegfall der Schilddrüsentätigkeit bezogen werden können, verdient nicht nur ein großes theoretisches Interesse, sondern erlangte auch eine große praktische Bedeutung. Die in ziemlich großer Anzahl vorliegenden Tierversuche sind allerdings größtenteils unverwertbar, denn bei der Beurteilung der substitutiven Wirkung ist fast ausschließlich die postoperative Tetanie in Betracht gezogen worden. Nach den früheren Erörterungen wird es nicht auffällig erscheinen, daß nicht nur die einzelnen isolierten Präparate, sondern auch die fortgesetzte Zufuhr von frischen, ganzen Schilddrüsen nicht imstande ist, den ganzen Schilddrüsenapparat dauernd zu ersetzen, d. h. die Tiere nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie am Leben zu erhalten.

Was nun die durch den Ausfall der Schilddrüse selbst bedingten krankhaften Veränderungen, vor allem die Wachstumsstörungen bei jungen Versuchstieren anbelangt, liegen einige Angaben vor, in welchen über eine günstige Beeinflussung der Wachstumsstörungen bei thyreoidektomierten Tieren durch Zufuhr von Schilddrüsenextrakten berichtet wird. So konnten *Pick* und *Pineles* an thyreopriven Ziegen zeigen, daß die Verfütterung von Schweineschilddrüsen und von Thyreoglobulin die Ausfallserscheinungen aufzuheben vermag.

Nach *Coronedi* sollen künstliche organische Halogenverbindungen, dijod- und dibromstearinsäurehältige Fette in derselben Weise die Thyreoidea

und die Parathyreoidea funktionell vollkommen ersetzen können, wie die aus der Schilddrüse enthaltenen Jodverbindungen. Die mit solchen Fetten vorgefütterten Tiere sollen sogar eine, wenn auch zeitlich beschränkte Immunität gegen die Wirkung der nachfolgenden Thyreoparathyreoidektomie erwerben und beispielsweise die sonst konstante Hypertrophie der Hypophyse stets vermissen lassen.

Nach *Pick* und *Pineles* haben die nach zweitägiger Pepsin-Salzsäureverdauung aus Schweineschilddrüsen gewonnenen sekundären Albumosen nur eine geringe Wirkung auf die thyreopriven Krankheitserscheinungen. Primäre Albumosen und die Produkte langdauernder Pepsin- und Trypsinverdauung sind wirkungslos. Die Autoren fanden auch das Jodothyrin wirkungslos, so daß ihre Versuche gegen die Annahme sprechen, daß das Jodothyrin die einzig wirksame Substanz der Schilddrüse ist.

Für die Beurteilung des Wertes der Substitutionstherapie besitzen wir ausgedehnte Erfahrungen am Menschen. Seitdem von *G. R. Murray* (1891) die subkutane Injektion von sterilen Glyzerinextrakten der Schilddrüse, bald darauf von *Howitz, Mackenzie, Fox* die Darreichung der Schilddrüse per os in die Therapie des Myxödems eingeführt wurde und durch diese Medikation geradezu überraschende Erfolge erzielt worden sind, gehören die Schilddrüsenpräparate zu den unentbehrlichen Bestandteilen des Arzneischatzes. Die Schilddrüsenstoffe bilden spezifische Heilmittel für alle jene Krankheitszustände, welche durch ein Fehlen oder ungenügende Funktion der Schilddrüse entstanden sind.

Eklatante Erfolge erzielte *Kocher* bei der Kachexia strumipriva. Die ununterbrochene Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten per os kann das Auftreten der Kachexie verhindern und den vollständigen Ausfall der Schilddrüse vollgültig auf Jahre und Jahrzehnte ersetzen. Diese Substitutionstherapie wird jahrelang ohne Schaden vertragen. Solche Individuen sind ebenso vollkommen leistungsfähig, wie die „glücklichen Besitzer einer Thyreoidinfabrik“ im eigenen Körper. Doch treten sofort Krankheitssymptome auf, wenn der schilddrüsenlose Mensch die Zufuhr der Schilddrüsenpräparate auch nur auf einen Tag aussetzt.

Beim Myxödem sind die Erfolge der Schilddrüsenmedikation nicht minder eklatante, indem mitunter schon sehr bald, manchmal allerdings erst nach monatelang fortgesetzter Zufuhr von Schilddrüse, eine Rückbildung aller Symptome eintritt. Die Hautschwellung geht zurück und damit verlieren die Patienten ihren gedunsenen Habitus. Die Schweißsekretion setzt wieder ein, die Haare wachsen frisch und an normalen Stellen. Die früher subnormale Körpertemperatur erhebt sich wieder, die Genitalfunktionen kehren wieder, bei Frauen stellen sich die menstruellen Blutungen neuerdings ein. Die Apathie und Interesselosigkeit verliert sich, das ganze Verhalten ändert sich derart, daß der Kranke ein anderer Mensch geworden zu sein scheint. Beim infantilen Myxödem und Kretinismus, wo neben den geschilderten Erscheinungen noch die Wachstumshemmung besteht, beobachtet man nach der Schilddrüsenfütterung auch ein überraschendes, bei Kretinen zuweilen noch in vorgerückten Jahren einsetzendes Längenwachstum. Wird die Medikation auf längere Zeit ausgesetzt, dann wird die fortschreitende Besserung gehemmt und später von einem neuerlichen Auftreten der Krankheitserscheinungen abgelöst.

Für eine systematisch durchgeführte Schilddrüsenbehandlung beim endemischen Kretinismus ist insbesondere *v. Wagner* in der wärmsten Weise eingetreten. Nach seinen auf mindestens 5—6 Jahre sich erstreckenden Erfahrungen wird der Kretinismus in allen Graden auch noch im vorgeschrittenen Alter durch die Behandlung mit Schilddrüsensubstanz günstig beeinflußt. In leichteren Fällen kann eine volle Heilung erzielt werden, welche auch bestehen bleibt, wenn nach längerer Behandlung die weitere Zufuhr von Schilddrüse eingestellt wird. In den schweren Fällen, welche spät in die Behandlung kommen, erstreckt sich die Besserung auf einzelne Symptome. Bei zu großen Dosen kann man auch Mißerfolge verzeichnen *(W. Scholz)*. Die in der Steiermark seit dem Jahre 1907 auf Staatskosten durchgeführte Behandlung der Kretins mit Schilddrüsentabletten ergab ein in jeder Beziehung befriedigendes Ergebnis *(v. Kutschera)*. In 85·7% der Fälle konnte ein das Normale des entsprechenden Lebensalters überschreitendes Wachstum, in 42·8% eine erhebliche Besserung aller kretinistischen Symptome und in weiteren 48·6% eine auf einzelne Symptome sich erstreckende deutliche Besserung nachbewiesen werden.

Endlich wäre noch zu erwähnen, daß die Schilddrüsenmedikation als substitutive Therapie bei einer Reihe von Krankheitszuständen (Trophödem, Sklerodermie, verschiedene Hautaffektionen, Osteomalazie, Fettleibigkeit etc.) auf Grund unbewiesener, zuweilen auch äußerst unklarer Annahmen einer pathogenetischen Bedeutung verminderter Schilddrüsentätigkeit Verwendung fand.

Die Veränderungen des Stoffwechsels bei der Hypothyreosis und deren Beeinflussung durch Schilddrüsenzufuhr.

Über die vorliegenden exakten Untersuchungen des menschlichen Stoffwechsels bei der Hypothyreosis berichtet *Magnus-Levy*. Der gesamte Kraftwechsel liegt danieder. Die Kranken nehmen bei recht geringer Nahrung nicht ab, sondern eher zu. Der niedrige Gesamtumsatz erklärt sich aber nicht allein aus der körperlichen Trägheit, sondern aus der starken Herabsetzung des Grundumsatzes, des Verbrauches des ruhenden Körpers. Dieser ist wie bei keinem anderen chronischen Zustande auf 50—60% des normalen gesunken. Entsprechend dem geringen Kraftumsatz ist die Nahrungsaufnahme und der Eiweißumsatz beim Myxödemkranken sehr gering. Die tägliche N-Ausscheidung beträgt nur 8—9 *g* N. Bei reichlicherer Nahrungs- und besonders Eiweißzufuhr wird dann leicht Stickstoff angesetzt.

Mit der Heilung des Myxödems durch Schilddrüsenzufuhr schwindet diese auffälligste Abweichung des Stoffwechsels. Der Gaswechsel erreicht die normale Höhe und kann sie sogar überschreiten. Diese Umänderung vollzieht sich bei den üblichen therapeutischen Gaben von 1—3 Tabletten täglich in 3—4 Wochen. Mit dem Aussetzen der Organtherapie sinkt der Sauerstoffverbrauch langsam wieder ab, um bei einer neuerlichen Behandlung wieder anzuschwellen. In leichten Myxödemfällen, wo der Gaswechsel annähernd normal ist, tritt unter der Schilddrüsenbehandlung eine mäßige Zunahme des Verbrauches bis 15% ein. Unter dem Gebrauche von Schilddrüsenpräparaten tritt ein vollständiger Umschwung im Eiweißhaushalt ein. Indem nunmehr bei gesteigertem Appetit wesentlich größere Eiweißmengen aufgenommen werden, steigt die N-Ausscheidung auf ganz besonders hohe Werte an, so daß be-

trächtliche N-Verluste eintreten können, welche man nur durch Erhöhung der gesamten Calorienzufuhr einschränken kann. Ein großer Teil der Stickstoffverluste stammt aus den krankhaften Ablagerungen, welche zugleich verschwinden. In späterer Folge kann durch vermehrte Eiweißzufuhr Eiweißansatz erzielt werden.

In bezug auf den Stoffwechsel der Kretine kommt *Scholz* zu dem Schlusse, daß er im auffallenden Parallelismus zum Myxödem steht. Unter Schilddrüsendarreichung verhalten sich aber die Kretine speziell im Stickstoffwechsel anders wie die Myxödematösen, eher ähnlich wie die an Morbus Basedowii leidenden Individuen. Dennoch besteht nach *Scholz* wahrscheinlich kein prinzipieller Gegensatz zwischen Myxödem und endemischem Kretinismus, sondern man könnte schließen, daß in bezug auf den Stoffwechsel der Kretinismus schon hinter dem Myxödem liegt.

Physiologische Wirkungen der Schilddrüsenstoffe.

Von den **physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenextrakte** betrachten wir zunächst jene auf den **Zirkulationsapparat.** *Oliver* und *Schäfer* haben (1894) angegeben, daß die intravenöse Injektion von wässerigen oder Glyzerinextrakten aus Schilddrüsen eine Blutdrucksenkung herbeiführt, wobei die Herzaktion keine Veränderung erfährt. Diese Beobachtung ist in der Folge vielfach bestätigt worden (*Haškovec*, *Georgiewsky*, *Guinard* und *Martin*, *Fenyvessy*, *Ocaña*, *Patta*, *v. Fürth* und *Schwarz*, *Farini* und *Vidoni*). Manche Autoren (*Heinatz*, *Livon*, *Patta*) bemerkten auch eine durch Schilddrüsenextrakte hervorgerufene Steigerung des Blutdruckes. *Farini* und *Vidoni* sahen bei der künstlichen Durchströmung der hinteren Extremitäten von Katzen und Kaninchen nur eine vasokonstringierende Wirkung des Schilddrüsenextraktes, niemals eine Gefäßerweiterung. In bezug auf die Veränderungen des Herzrhythmus, der durch Schilddrüsenextrakt nach *Schäfer* nicht beeinflußt wird, liegen Angaben vor (*Haškovec*, *Guinard* und *Martin*, *Švehla*), nach welchen die Blutdrucksenkung mit einer auffallenden Beschleunigung der Herzaktion verknüpft ist. Andere fanden hierbei eine ausgesprochene Pulsverlangsamung.

v. Cyon und *Oswald* prüften die Wirkung des Jodothyrins beziehungsweise seiner Muttersubstanz, des Jodthyreoglobulins, auf den Zirkulationsapparat und fanden, daß diese Substanzen nach intravenöser Injektion bei Hunden und Kaninchen eine Blutdrucksenkung, sowie eine Verstärkung und Verlangsamung der Herzaktion hervorriefen, daß diese Erscheinungen auch nach Vagusdurchschneidung und Atropinisierung persistierten. *v. Cyon* glaubte dem Jodothyrin einen mächtigen Einfluß auf die Erregbarkeit der Endapparate der Herzvagi und der Depressoren, sowie einen Antagonismus dem Atropin gegenüber zuschreiben zu dürfen. Die Befunde von *v. Cyon* sind von mehreren Seiten (*Boruttau*, *Ocaña*, *Besmertny*, *Kraus* und *Friedenthal*, *Coronedi*) bestätigt worden. Doch hat *Harnack* die antagonistischen Versuche mit Jodothyrin-Atropin einer Kritik unterzogen und dabei hervorgehoben, daß die Wiederherstellung der Vaguserregbarkeit durch das rasche Abklingen der Atropinwirkung zur Genüge erklärt werden kann. Durch genaue Untersuchungen (*Fenyvessy*, *Isaac* und *van der Velden*, *v. Fürth* und *Schwarz*) ist dann weiterhin gezeigt worden, daß die Erregbarkeit der herzhemmenden Apparate durch Jodothyrin keine Beeinflussung erfährt.

v. Fürth und *Schwarz* konnten überdies feststellen, daß auch die durch Schilddrüsenextrakt bewirkte Blutdrucksenkung keineswegs spezifisch ist. Sie zeigten, daß in der Schilddrüse, wie übrigens in vielen anderen Organen (Nebenniere *Lohmann*, Gehirn *Vincent* und *Cramer*, Milz, Thymus, Lymphdrüsen, Darmextrakt, Niere, Ovarium, Pankreas *Gautrelet*) Cholin enthalten ist, das mit dem Aufbau und Zerfall der Lezithine und anderer Lipoide in Zusammenhang steht und daß anscheinend diese Substanz die drucksenkende Wirkung der Schilddrüsenextrakte bedingt. Nach *v. Fürth* und *Schwarz* steht dieser Effekt in keinem Zusammenhang mit der physiologischen Leistung der Schilddrüse.

Während das Jodothyrin jede charakteristische unmittelbare Wirkung auf den Zirkulationsapparat von Hunden und Kaninchen vermissen läßt, kommt doch dieser Substanz eine ausgesprochene Wirkung auf die Kreislauforgane der Katze zu. Die intravenöse Injektion einer Jodothyrinlösung einer Jodmenge von 0·2—0·3 *mg* entsprechend, führt einen Abfall des Blutdruckes und das Auftreten großer, langsamer Vaguspulse für die Dauer einiger Minuten herbei. Diese sog. Aktionspulse sind durch die Reizung des Vaguszentrums in der Oblongata bedingt, denn sie fallen nach Ausschaltung der Vagi weg. Die Drucksenkung ist nicht nur durch eine Reizung peripherer Gefäße, sondern auch wie onkometrische Beobachtungen lehrten, durch eine direkte Wirkung auf das Herz ausgelöst. Das weitere Studium dieser Erscheinungen hat aber gezeigt, daß dieselben nicht für Jodothyrin als spezifisch angesehen werden dürfen, daß dieselben Symptome auch nach intravenöser Injektion jodierter Eiweißkörper beobachtet werden können. *v. Fürth* und *Schwarz* kommen zu dem Schlusse, daß das Jodothyrin ein durch Säurewirkung aus dem Jodeiweiß der Schilddrüse entstandenes melanoidinartiges Kondensationsprodukt sei, dessen Verhalten dem Zirkulationsapparat gegenüber nichts für die Schilddrüse Eigentümliches erkennen läßt.

Neben der akuten Wirkung der Schilddrüsensubstanz sind auch vielfach jene studiert worden, welche man durch chronisch fortgesetzte Zufuhr solcher Präparate erzielen kann. Die mehrfach unternommenen systematischen Hyperthyreoidisationsversuche ergaben in bezug auf den Zirkulationsapparat als eine annähernd konstante Folge eine mehr minder ausgesprochene Tachykardie. *v. Fürth* und *Schwarz* konnten bei reichlicher Zufuhr von Jodothyrin mittelst subkutaner Injektion bei Hunden und Katzen eine hochgradige Tachykardie auslösen, doch war dieser Befund nichts weniger als konstant. In manchen Fällen war trotz der Überschwemmung mit Jodothyrin weder eine ausgesprochene Tachykardie noch andere Zeichen einer Schilddrüsenvergiftung zu bemerken. Auch diese Wirkung der Substanz betrachten daher die Autoren nicht als eine für die Schilddrüse charakteristische, sondern glauben, daß sie dem Jodothyrin mit gewissen jodierten Eiweißderivaten gemeinsam zukommt und in dem Jodeiweißgehalt der Schilddrüse eine ausreichende Erklärung findet.

Coronedi erblickt auf Grund seiner Versuche an totalektomierten Tieren mit Einschränkung der Nierentätigkeit, welche durch die gewöhnlichen Diuretica nicht, wohl aber durch Schilddrüsenextrakte wieder mächtig angeregt wurde, im Extrakte der Schilddrüse ein physiologisches Diureticum.

Eine konstante Wirkung entfalten die Schilddrüsenstoffe auf den **Stoffwechsel.** Wir haben bereits bei der Erörterung der Therapie des Myxödems und sonstiger Folgezustände des Schilddrüsenausfalles ge-

sehen, daß die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen eine mächtige Steigerung des Stoffwechsels hervorruft. Ähnliche, wenn auch nicht so hochgradige Veränderungen erzeugen diese Substanzen auch bei normalen Tieren und Menschen. Der normale Grundumsatz wird allerdings durch Schilddrüsenzufuhr nicht wesentlich geändert. Nur bei länger fortgesetztem Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten oder Jodothyrin wird derselbe nach Verlauf von 2—3 Wochen um 15—25% ansteigen können. Der Stickstoffhaushalt wird allerdings konstant im Sinne einer Verschlechterung beeinflußt. Als Ausdruck eines erhöhten Zerfalles von Eiweiß tritt eine vermehrte N-Ausscheidung und damit eine negative N-Bilanz ein. Durch reichliche Kalorienzufuhr lassen sich die Stickstoffverluste vermeiden. Bei Fettleibigen sind die Eiweißverluste wegen der vorhandenen Reserven nicht so groß als bei Gesunden.

Die Schilddrüsenpräparate wurden vielfach therapeutisch verwendet, um bei Fettleibigen eine Abnahme des Fettbestandes herbeizuführen und in vielen Fällen konnte auch das gewünschte Resultat erzielt werden. Nach *Magnus-Levy* reicht die Erhöhung des Ruhegaswechsels nicht hin, um die Fettverluste der Fettleibigen bei Schilddrüsengebrauch zu erklären. Nach ihm muß in solchen Fällen an eine Vermehrung des Stoffverbrauches durch stärkere Bewegungen infolge der gesteigerten nervösen Reaktionsfähigkeit der ursprünglich phlegmatischen Personen gedacht werden. Angesichts der Erfahrungen, welche über die entfettende Wirkung der Schilddrüsenpräparate vorliegen, die ziemlich übereinstimmend darauf hinweisen, daß die Mastfettsucht nahezu gar nicht, die konstitutionelle Fettsucht hingegen am meisten beeinflußt wird, dürfte wohl die Annahme, daß auch hier eigentlich eine Substitution der verminderten Schilddrüsenfunktion durchgeführt wird, nicht von der Hand zu weisen sein.

In bezug auf den Salzstoffwechsel zeigte *Falta* in Gemeinschaft mit *Bolaffio* und *Tedesko*, daß bei hungernden Hunden die Zufuhr von Thyreoidin einen starken Anstieg des Quotienten $N : P_2 O_5$ herbeiführt, welcher in einer Steigerung der N-Ausscheidung und Verminderung der Phosphorausscheidung im Harne bedingt ist. Unter dem Einflusse des Thyreoidins kommt es zu einer bedeutenden Steigerung der Kalkausscheidung durch den Kot, wobei der Kalk einen großen Teil des Phosphors mit sich in den Darm reißt. *Scholz* konnte schon früher am Menschen zeigen, daß die Verfütterung von Thyreoideatabletten zu einer Steigerung der Phosphorausscheidung durch den Darm führt.

Experimenteller Hyperthyreoidismus.

Die fortgesetzte Zufuhr von Schilddrüsensaft oder Schilddrüsenpräparaten kann bei Tieren eine Reihe von pathologischen Symptomen hervorrufen, die aber keineswegs konstant und mit Sicherheit zu erzeugen sind. Die Veränderungen der Pulsfrequenz bei der Hyperthyreoidisation, die Tachykardie haben wir bereits besprochen. Es sind aber noch sonstige mannigfache Änderungen im Organismus und in einzelnen Organen beschrieben worden. Man beobachtete Störungen des Stoffwechsels (Abmagerung, Erhöhung des Gaswechsels, Steigerung des Eiweißbedarfes, Polydypsie und Polyphagie, Polyurie und Glykosurie), Verdauungsstörungen (Diarrhöen und Darmblutungen), trophische Störungen (ödematöse Schwellung des Bindegewebes), Veränderungen in der Schilddrüse selbst und endlich auch

eine Reihe von Symptomen, welche auf eine Änderung in der Tätigkeit des Nervensystems schließen lassen. So haben *Kraus* und *Friedenthal* nach intravenöser Injektion von Schilddrüsensaft fast regelmäßig Erweiterung der Lidspalte, Hervortreten des Bulbus, Retraktion der Membrana nictitans und Pupillenerweiterung beim Kaninchen beobachtet. *Hoennicke* gelang es, bei Kaninchen durch kontinuierliche Zufuhr von Schilddrüsensaft Exophthalmus zu erzeugen. *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* haben dann gezeigt, daß durch fortgesetzte Behandlung mit Schilddrüsensaft beziehungsweise Schilddrüsenpräparaten, nicht aber mit Jodothyrin bei normalen und auch bei schilddrüsenlosen Hunden eine Adrenalinmydriasis hervorzurufen ist. Diese Autoren betrachten die beim Hyperthyreoidismus wahrnehmbaren Symptome als Ausdruck eines erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus. Eine Reihe von Erscheinungen sprechen allerdings auch für Beziehungen zum autonomen Nervensystem, so daß die Mannigfaltigkeit der Syndrome des Hyperthyreoidismus nur durch die Annahme eines polyvalenten Schilddrüsensekretes erklärt werden könnte.

Hyperthyreoidismus beim Menschen.

Durch Schilddrüsenzufuhr erzeugt.

Seitdem die Schilddrüsenpräparate in der ärztlichen Praxis eine ausgedehntere Anwendung finden, sind auch Fälle von künstlicher Hyperthyreoidisation beim Menschen vielfach zur Beobachtung gelangt. Schon bei dem fortgesetzten Gebrauche von kleinen medikamentösen Dosen wird nicht allzu selten über verschiedenartige Störungen, wie vermehrtes Hitzegefühl, verstärkte Schweißsekretion, Herzpalpitationen, zuweilen auch Glykosurie berichtet. Besonders bemerkenswert sind jene Fälle von Vergiftungen mit Schilddrüsenstoffen, welche bei der einmaligen Einnahme sehr großer Mengen oder dem längeren Gebrauche mittlerer Dosen aufgetreten sind. In einzelnen Fällen blieb die einmalige Aufnahme sehr großer Schilddrüsenmengen, z. B. 100 Schilddrüsentabletten à 0·3 *g*, bei einem 11jährigen Kinde ohne schädliche Wirkung, doch der kontinuierliche Gebrauch von etwa 6—8 Tabletten pro Tag hatte in den Fällen von *Boinet* und *Ferranini* schwere Erscheinungen zur Folge. Psychische Exaltationszustände, Schlaflosigkeit, starkes Zittern, hochgradige Abmagerung und Anämie, Störungen der Verdauungstätigkeit, äußerst unangenehme subjektive Empfindungen gestörter Herztätigkeit und objektiv nachweisbare Tachykardie konnten als Symptome verzeichnet werden. *v. Notthaft* berichtete über einen Fall von artifiziellem Morbus Basedowii. Ein fettleibiger 43jähriger Mann, welcher innerhalb 5 Wochen fast 1000 Stück Thyreoideatabletten nahm, zeigte alle typischen Symptome dieser Krankheit, welche nach dem Aussetzen der Schilddrüsenzufuhr allmählich vollkommen verschwanden.

Angesichts dieser Erfahrungen muß wohl mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die Schilddrüsenstoffe den Organismus in mächtiger Weise beeinflussende Substanzen sind, deren therapeutische Anwendung keineswegs wahllos, sondern stets nur unter genauer Berücksichtigung der Individualität, des Krankheitszustandes und der entsprechenden Indikation erfolgen sollte.

Als Hyperthyreoidismus zu betrachtende genuine Krankheitsbilder.

Zu jenen Erkrankungen, welchen eine Funktionsänderung der Schilddrüse zugrunde liegt, gehört in erster Linie der **Morbus Basedowii.** Seitdem *Karl v. Basedow* (1840) die Merseburger Trias: nämlich den Exophthalmus, die Struma und die Tachykardie als Symptome einer einheitlichen Erkrankung zusammengefaßt hatte, sind im Laufe der Zeit noch eine Reihe von zugehörigen, mehr oder weniger charakteristischen Nebensymptome beschrieben und das Gebiet der *Basedow*schen Krankheit durch die Hinzufügung der sog. Forme fruste und neuerdings noch durch die unter dem Namen Basedowoid *(Stern)* zusammengefaßten Fälle erweitert worden.

Eine durchgreifende Wandlung haben die theoretischen Anschauungen über das Wesen dieser Krankheit erfahren. Die ältere **neurogene Theorie,** welche im Morbus Basedow eine Affektion des Sympathicus beziehungsweise des Vagosympathicus oder eine Erkrankung der Medulla oblongata erblicken will, gründete sich auf unklare Experimente und vereinzelte und nicht eindeutige Sektionsbefunde. Mit der Aufstellung der **thyreogenen Theorie** der *Basedow*schen Krankheit durch *Gautier*, insbesondere aber nach der scharfsinnigen Begründung derselben durch *Möbius* trat ein völliger Umschwung in den Anschauungen über die Pathogenese dieser Krankheit ein. Nur einzelne Autoren versuchten noch die bulbäre Theorie zu stützen. So *Tedeski* (1902), welcher auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse kam, daß bei Tieren eine Läsion der Corpora restiformia in ihrem vorderen Anteile die Syndrome von *Basedow* hervorrufen kann, daß diese aber auf dem Umwege der Schilddrüse zustande kommen. Die neueren Versuche einer neurogenen Theorie des *Basedow* basieren auf den genaueren Untersuchungen der Innervationsverhältnisse der Schilddrüse. Solche sind zunächst von *Briau* im Laboratorium *Morat*s ausgeführt worden und zeigten, daß im Halssympathicus gefäßerweiternde Nerven für die Schilddrüse enthalten sind. In neuester Zeit vertritt *Wiener* auf Grund seiner bereits erwähnten Feststellungen über die Innervation der Schilddrüse die Anschauung, daß beim Morbus *Basedow* die Erkrankung der Schilddrüse nicht das Primäre darstellt, sondern eine sekundäre, durch eine abnorme Innervation der Schilddrüse bedingte Erscheinung sei.

Ob nun die Schilddrüsenaffektion eine primäre oder erst sekundär nervös entstanden ist, die Tatsache, daß die Schilddrüse im Mittelpunkt der Pathogenese des *Basedow*schen Symptomenkomplexes steht, wird allgemein anerkannt. Die *Basedow*sche Krankheit findet in der Annahme einer Funktionsanomalie der Schilddrüse eine zufriedenstellende Erklärung. Die Grundlagen dieser Annahme sind das konstante Vorkommen einer pathologischen Vergrößerung der Schilddrüse, der auch anatomisch und histologisch gut charakterisierten Basedowstruma, das zeitliche Zusammentreffen der ersten Basedowsymptome mit der Schilddrüsenschwellung, insbesondere in jenen sehr instruktiven Fällen, in welchen sich die Erscheinungen unmittelbar an eine plötzlich einsetzende Erkrankung der Schilddrüse (akute Entzündung, luetische Veränderungen, Metastasen von Neoplasmen) anschlossen und vor allem die ausgezeichneten Heilerfolge, welche durch die auf dieser theoretischen Basis inaugurierte operative Methode der partiellen Strumektomie erzielt worden sind.

Eine wesentliche Stütze der thyreogenen Theorie bildet der von *Möbius* hervorgehobene **Antagonismus** in den klinischen Erscheinungen der Athy-

reosis, des Myxödems und der *Basedow*schen Krankheit. Dieser geht aus einer Nebeneinanderstellung der Erscheinungen der Kachexia thyreopriva und des Basedow, wie sie *A. Kocher* gibt, deutlich hervor.

Kachexia thyreopriva.	**Morbus Basedow.**
Fehlen oder Atrophie der Glandula thyreoidea.	Schwellung der Schilddrüse, meist diffuser Natur, Hypervaskularisation.
Langsamer, kleiner, regelmäßiger Puls.	Frequenter, oft gespannter, schnellender, hier und da unregelmäßiger Puls.
Fehlen jeglicher Blutwallungen mit Kälte der Haut.	Überaus erregbares Gefäßnervensystem.
Teilnahmsloser ruhiger Blick, ohne Ausdruck und Leben.	Ängstlicher, unsteter, bei Fixation zorniger Blick.
Enge Lidspalten.	Weite Lidspalten, Exophthalmus.
Verlangsamte Verdauung und Exkretion, schlechter Appetit, wenig Bedürfnisse.	Abundante Entleerungen, meist abnormer Appetit, vermehrte Bedürfnisse.
Verlangsamter Stoffwechsel.	Gesteigerter Stoffwechsel.
Dicke, undurchsichtige, gefaltete, trockene bis schuppende Haut.	Dünne durchscheinende, fein injizierte feuchte Haut.
Kurze, dicke, am Ende oft verbreiterte Finger.	Lange schlanke Finger mit spitzer Endphalanx.
Schläfrigkeit und Schlafsucht.	Schlaflosigkeit und aufgeregter Schlaf.
Verlangsamte Empfindung, Apperzeption und Aktion.	Gesteigerte Empfindungen, Apperzeption und Aktion.
Gedankenmangel, Teilnahmslosigkeit und Gefühlslosigkeit.	Gedankenjagd, psychische Erregung bis zu Halluzination, Manie und Melancholie.
Ungeschicklichkeit und Schwerfälligkeit.	Stete Unruhe und Hast.
Steifigkeit der Extremitäten.	Zittern der Extremitäten, vermehrte Beweglichkeit der Gelenke.
Zurückbleiben des Knochenwachstums, kurze und dicke, oft deforme Kochen.	Schlanker Skelettbau, hier und da weiche und dünne Knochen.
Stetes Kältegefühl.	Unerträgliches Hitzegefühl.
Verlangsamte schwere Atmung.	Oberflächliche Atmung mit mangelhafter inspiratorischer Ausdehnung des Thorax.
Zunahme des Körpergewichtes.	Abnahme des Körpergewichtes.
Greisenhaftes Aussehen auch jugendlicher Kranker.	Jugendliche üppige Körperentwicklung, wenigstens in den Anfangsstadien.

Trotzdem in den ausgesprochenen Basedowfällen zuweilen auch eine Reihe von Symptomen vorkommen, die denen der Kachexie sehr ähnlich sind, ist der Antagonismus der Hauptsymptome dennoch zweifellos.

Die sonst noch angeführten Momente, wie der schädliche Einfluß der Schilddrüsenmedikation beim Basedow, die künstliche Erzeugung von base-

dowähnlichen Symptomen durch Hyperthyreoidisation, die Überschwemmung des Organismus durch Schilddrüsensubstanz sind nicht als direkte Beweise, doch als unterstützende Argumente für die thyreogene Theorie des Basedow zu betrachten.

Besprechen wir nunmehr die einzelnen Symptome und Organveränderungen näher.

Was zunächst das Verhalten der Schilddrüse betrifft, gehört die Vergrößerung derselben, die Struma, zu den konstanten Symptomen des Basedow. Fälle dieser Krankheit, in welchen Veränderungen an der Schilddrüse vermißt werden, dürften nach übereinstimmender Aussage aller Beobachter zu den extremen Seltenheiten gehören. Die Vergrößerung der Schilddrüse erreicht im allgemeinen keine sehr hohen Grade und kann zumeist schon klinisch von anderen Formen des Kropfes genügend differenziert werden. Histologisch kennzeichnet sich die Basedowstruma als parenchymatöse Hypertrophie des Organs mit starker Vaskularisation. Neben einer lebhaften Gewebsneubildung, neben jungen aus der Proliferation der Epithelien entstandenen Follikel sind auch regressive Vorgänge, durch Zelldesquamation zugrundegehende alte Follikel anzutreffen. In älteren Fällen findet man auch eine starke Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Die histologischen Veränderungen unterscheiden die Basedowstruma deutlich von allen anderen Kropfformen. Doch ist zu betonen, daß die Anzeichen vermehrter sekretorischer Tätigkeit hier keine anderen sind wie bei den Kolloidkröpfen.

Erdheim betrachtet gewisse junge Zellformationen mit Fettkörnchen als charakteristisch für die Basedowstruma, während nach *Lobenhoffer* die als Sekretionsprodukt der Schilddrüsenepithelien anzusehenden acidophilen Körnchen im Zellprotoplasma bei der Basedowstruma in der gleichen Weise vermehrt sind wie im Kolloidkropf.

Um hier die weiteren pathologisch-anatomischen Befunde beim Morbus Basedow zu erledigen, sei darauf hingewiesen, daß nach den Untersuchungen der letzten Zeit *(Thorbecke, v. Hansemann, Boit, Mönkeberg, Gierke, Capelle Rössle)* die Thymushypertrophie ein sehr häufiges Vorkommnis bildet, Die vergrößerte Thymus wird sogar als Kontraindikation für eine Strum. ektomie betrachtet, denn Fälle dieser Art zeigen nach der Operation öfters Verschlechterungen, welche als Zeichen einer thymogenen Autointoxikation angesehen werden *(Gierke)*. Bei dem Zustandekommen der Thymushypertrophie wird ein vikariierendes Eintreten der Thymus für das in der hypertrophen Schilddrüse nicht in ausreichender Menge bereitete Sekret angenommen *(Rössle)*. Doch dürfte die Persistenz, beziehungsweise Vergrößerung der Thymus darin ihre Erklärung finden, daß es sich in vielen Basedowfällen um Individuen mit lymphatischer Konstitution handelt, bei welchen die Thymusreste ebenso wie die häufig anzutreffenden Schwellungen der Lymphdrüsen und lymphatischen Einlagerungen und die hypoplastische Minderentwicklung des Genitales nur Zeichen eines Status thymicolymphaticus darstellen.

Am Herzen findet man die auch klinisch nachweisbare Hypertrophie und seltener Dilatation des linken Ventrikels mit fettiger Degeneration oder brauner Pigmentation der Muskelfasern. Nach *Askanazy* bildet eine, je nach der Schwere und dem Alter des Falles verschieden entwickelte interstitielle Lipomatose der willkürlichen Muskeln einen konstanten Befund.

Die übrigen Organveränderungen, speziell auch die pathologischen Befunde im Zentralnervensystem, sind inkonstant.

Von den klinischen Symptomen der klassischen Trias bildete das Zustandekommen des für den Basedow nahezu pathognomischen Exophthalmus von jeher die schwierigste Frage in der Pathogenese dieser Krankheit.

Beim Exophthalmus besteht eine Erweiterung der Lidspalte, welche durch Kontraktion des Musc. levator palpebrarum hervorgerufen werden kann, weiters eine Protrusio bulbi, welche durch Kontraktion des *Müller*schen Musc. protrusor bulbi, dessen Existenz auch beim Menschen durch *Landström* sichergestellt wurde, zustandekommt. Die Innervation des letzteren Muskels ist eine sympathische, während der Lidheber auf dem Wege des Oculomotorius autonom innerviert ist. Die Reizung des Sympathicus am Halse führt zu einer Protrusio bulbi, wobei die Erweiterung der Lidspalte gewissermaßen sekundär mechanisch eintritt. Im Exophthalmus liegt zweifellos ein Zeichen eines erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus vor. Für einen solchen spricht auch die von *O. Löwi* nachgewiesene Adrenalinmydriasis bei Basedowkranken. Die von der Protrusion zuweilen unabhängige Erweiterung der Lidspalte sowie das *Gräfe*sche Symptom des Mangels einer Synergie zwischen Bewegung des Bulbus und des oberen Lides könnte man als Zeichen eines Reizungszustandes des autonomen Systems betrachten *(Eppinger* und *Hess).*

Die Tachykardie ist gleichfalls ein konstantes Basedowsymptom, doch, wie *Chvostek* hervorhebt, ein klinisch vieldeutiges. Auf Grund der experimentellen Erfahrungen dürfen wir auch in der Tachykardie ein Zeichen eines erhöhten Reizzustandes des Sympathicus erblicken. Hierbei wäre an eine Reizung des herzbeschleunigenden Nervus accelerans, welcher dem sympathischen System angehört, zu denken. Nachdem es gelingt, durch systematische Hyperthyreoidisation beim Tier annähernd konstant eine Tachykardie hervorzurufen, können wir die durch erhöhten Sympathicustonus bedingte Pulsbeschleunigung als einen Effekt der in vermehrter Menge kreisenden Schilddrüsenstoffe ansehen. Die Hypertrophie des Herzmuskels findet in der andauernden erhöhten Inanspruchnahme die hinreichende Erklärung.

Als weitere Zeichen des vermehrten Sympathicustonus beim Basedow können auch die gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit, die vermehrte Schweißsekretion, die vermehrte Wärmebildung und die Tendenz zu Steigerungen der Körpertemperatur betrachtet werden. In diesem Sinne spricht auch der Befund einer Vermehrung des Adrenalins im Blute. Nachdem *Kraus* und *Friedenthal* die Beobachtung machten, daß das Serum von Basedowkranken auf das enukleierte Froschauge pupillenerweiternd wirkt, konnte dann *A. Fraenkel* mit Hilfe einer exakten biologischen Methode am überlebenden Uterus im Blute von Basedowkranken einen besonders hochgradig gesteigerten Adrenalingehalt nachweisen.

Eppinger und *Hess* haben eine Reihe von Symptomen beim *Basedow* als Reizerscheinungen des autonomen Systems gedeutet. Als solche betrachten sie neben der Erweiterung der Lidspalte und dem *Gräfe*schen Symptom noch die Störungen in der Atemrhythmik, die Diarrhöen als Zeichen einer vermehrten Vagustätigkeit und weiters rechnen sie — wohl etwas willkürlich — auch die vermehrte Schweißsekretion, die Kongestionen und zirkumskripten Ödeme zu den autonomen Reizsymptomen. Auf Grund genau analysierter klinischer Fälle zeigen diese Autoren, daß

sich zwei Typen von Basedowkranken unterscheiden lassen: eine Gruppe sympathicotonischer Individuen, bei welchen die Erscheinungen sympathischer Erregung prävalieren und eine zweite Gruppe von vagotonischen Fällen, bei welchen im Verlaufe des Morbus *Basedowii* mehr die Zeichen der Beteiligung des autonomen Nervensystems in den Vordergrund treten. Nachdem *Falta, Eppinger* und *Rudinger* eine Polyvalenz des Schilddrüsensekretes annehmen, erblicken sie in dem beim Morbus *Basedowii* vorliegenden Hyperthyreoidismus eine gleichzeitige, wenn auch unabhängige Reizung des sympathischen und autonomen Nervensystems.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Veränderungen des Stoffwechsels beim Morbus Basedowii. Während der Stoffwechsel bei einfachen Kröpfen nach keiner Richtung eine Abweichung von der Norm aufweist und sich auf Schilddrüsenzufuhr nur soweit ändert wie bei sonstigen schilddrüsengesunden Personen, ist beim Morbus Basedowii eine derart charakteristische Abänderung des Stoffwechsels anzutreffen, daß man in dem Verhalten des Stoffwechsels diagnostische Kriterien finden kann. Die Basedowkranken zeigen einen vermehrten Energieumsatz. Dieser läßt sich durch Messung des respiratorischen Gaswechsels an der Zunahme des Sauerstoffverbrauches um 50%, ja sogar 70—80% *(Magnus-Levy, Salomon)* nachweisen und konnte auch durch längerdauernde Versuche im Respirationsapparat *(Steyrer)* festgestellt werden. Der vermehrte Stoffverbrauch und die gesteigerte und auffällig schwankende Kalorienproduktion kommt allerdings zu einem Teile auf die Rechnung der erhöhten Herz- und Atemtätigkeit, noch mehr auf die nervöse Erregung und motorische Unruhe, speziell das Zittern dieser Kranken. Dennoch bleibt auch bei vollkommener Muskelruhe, im natürlichen oder Morphium-Schlaf, eine beträchtliche Erhöhung des Gaswechsels übrig, die man nur auf die veränderte Schilddrüsenfunktion und im Zusammenhang mit den Erfahrungen beim Myxödem und der Schilddrüsenfütterung auf eine Steigerung der Tätigkeit der Schilddrüse, auf eine Hypersekretion beziehen kann. Eine weitere Steigerung der Kalorienproduktion durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz konnte in den bisherigen Versuchen *(Magnus-Levy, Steyrer)* nicht konstatiert werden. Hier sei gleich bemerkt, daß auch die Behandlung mit Thymus, welche eine Zeitlang als Heilmittel beim Basedow galt, ferner die Behandlung mit Rhodagen und Antithyroidinserum von *Möbius* keinen Effekt auf den Stoffwechsel aufweisen konnte *(Magnus-Levy, Stueve, Salomon)*. Der stark gesteigerte Stoffverbrauch erklärt die oft außerordentliche Abmagerung der Basedowkranken. Die vermehrte Wärmeproduktion kann das subjektive Hitzegefühl, die profusen Schweißausbrüche und die von *Charcot* hervorgehobene Tendenz zur Erhöhung der Körpertemperatur verständlich machen. Daß es bei der vermehrten Wärmebildung nicht zu Hyperpyrexie, beziehungsweise zu Fieber kommt, liegt wohl daran, daß die wärmeregulatorischen Apparate hinreichend gut funktionieren. Die kurz vor dem Exitus beobachtete Temperatursteigerung *(Kocher)* ist auf ein Versagen der Wärmeregulation zurückzuführen.

Mit der erhöhten Kalorienproduktion ist auch oft eine Steigerung des Eiweißverbrauches und Bedarfes, eine negative N-Bilanz verbunden, doch ist die letztere keineswegs konstant. Entsprechend den sonstigen Schwankungen im Verlaufe der Krankheit ist auch der Stickstoffumsatz ein sehr labiler und kann vorübergehend oder selbst für längere

Zeit annähernd normal sein. Auch in schlechteren Krankheitsperioden lassen sich die Eiweißverluste, der toxische Eiweißzerfall durch reichlichere Zufuhr von Nahrung, insbesondere von Eiweiß, aber auch mit stickstofffreier. kohlehydrathaltiger Kost *(Rudinger)* vermeiden. Überdies unterliegt auch das Fett und dieses in erster Linie einem Zerfalle. In bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel wäre zu erwähnen, daß die Assimilationsgrenze für Zucker herabgesetzt ist, und demnach eine alimentäre Glykosurie bei Basedowkranken leicht eintritt *(Ludwig* und *F. Kraus).* Das Charakteristische für den Morbus Basedowii ist die Steigerung der Gesamtoxydationen.

Eine Steigerung des Mineralstoffwechsels ist bisher nicht nachgewiesen, doch berichtet *A. Kocher* über eine Vermehrung der Phosphorausscheidung. Neuere Untersuchungen liegen von *Scordo* und *Franchini* vor.

Als Erscheinungen beim Morbus *Basedowii*, welche zu jenen beim Myxödem im Gegensatze stehen, wären zu erwähnen: die dünne, zarte, glatte, feuchte Beschaffenheit der Haut, die allgemeine nervöse Erregbarkeit, Unruhe und Hast, das Zittern, die Reflexsteigerung, die psychische Erregung und seelischen Alterationen, welche sich bis zu echten Psychosen steigern können.

Es fehlt allerdings auch nicht an Symptomen, welche der Kachexie und dem Basedow gemeinsam zukommen. Zu diesen gehören trophische Störungen in der Haut, Ödeme, Trockenheit, Ausfallen und Ergrauen der Haare, Brüchigkeit der Nägel, abnorme Pigmentierungen, vermehrte Speichel- und Tränensekretion.

Beide Erkrankungen erzeugen ferner die gleichen Abänderungen des Blutbildes, eine Mononukleose und eine hochgradige Vermehrung der eosinophilen Zellen, und bei beiden können Veränderungen in der Tätigkeit der Keimdrüsen, welche sich bei Frauen in einer Cessatio mensium schon frühzeitig manifestieren, beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang verdient das Vorkommen von Basedowsymptomen, der sog. Forme fruste bei der Chlorose *(Chvostek)*, ferner die in kropfreichen Gegenden vorkommenden Fälle von sog. Pseudochlorose (Schilddrüsenschwellung, erregte Herzaktion, psychische Reizerscheinungen, leichte Ermüdbarkeit und Blässe ohne chlorotischen Blutbefund, *F. v. Müller*) und endlich die an Basedow erinnernden Ausfallserscheinungen im Klimakterium *(Gluzinski)* ein besonderes Interesse. Einerseits führt also der Hyperthyreoidismus beim Basedow zu einer veränderten Tätigkeit der Ovarien und auf der anderen Seite können primäre Alterationen in der Funktion der Genitaldrüsen eine sekundäre Beeinflussung der Thyreoidea und mitigierte Basedowsymptome hervorrufen.

In der Therapie des Morbus *Basedowii* hat die moderne Chirurgie glänzende Ergebnisse erzielt, durch welche die pathogenetische Bedeutung des Hyperthyreoidismus mit der Schärfe eines Experimentes demonstriert werden konnte. Die operative Behandlung basiert auf der Erwägung, daß eine Verkleinerung des Drüsenvolumens, ferner die Beseitigung und Verhütung übermäßiger Blutzufuhr die Sekretionstätigkeit der Schilddrüse einschränken und die Folgen der Hypersekretion beseitigen müsse. Die Ligatur mehrerer vergrößerten Arterienstämme der Struma, die Exzision halbseitiger vaskulärer Strumen, die Exzision oder Resektion von mehr als der Hälfte der Struma sind die in Verwendung stehenden Methoden. Mit

Hilfe dieser konnte *Kocher* bei seinen Basedowfällen in 76% Heilungen, in weiteren 14% Besserungen der Krankheit erzielen. Die gleichen Resultate haben eine Reihe anderer Operateure erhalten. Es wird aber von verschiedenen Seiten betont, daß nicht alle Fälle sich zur Operation eignen, sondern eine gewisse Auswahl getroffen, die Konstitution und vor allem das Verhalten der Thymus berücksichtigt werden müsse. Der operative Eingriff selbst ist mit gewissen Gefahren verbunden, so daß ein gewisser Prozentsatz (3—4·7%) von Todesfällen bisher nicht verhütet werden konnte.

Ein anderer unblutiger Weg, um die Sekretion der Basedowstruma einzudämmen und vielleicht das hypertrophe Parenchym zur Verödung zu bringen, ist in neuerer Zeit mit der Röntgenbestrahlung des Kropfes eingeschlagen worden *(Görl, Stegmann, Holzknecht* u. A.), doch konnte bisher über den therapeutischen Wert dieses Verfahrens ein abschließendes Urteil nicht gewonnen werden.

Die Versuche einer Organotherapie des Morbus Basedow mit Schilddrüsenstoffen sind nur als direkte Beweise gegen die Annahme einer Hypothyreosis *(v. Cyon, Oswald)* von Interesse. Sie ergaben nämlich übereinstimmend, daß die Zufuhr von Thyreoidpräparaten die *Basedow*sche Krankheit stets verschlechtert.

Die vom theoretischen Standpunkte interessanten organotherapeutischen Versuche mit Thymus, Ovarium, Nebenniere konnten praktisch keine Bedeutung gewinnen.

Die von *Ballet* und *Enriquez* zuerst versuchte, dann von *Moebius* weiter ausgebaute Serumtherapie geht von der Vorstellung aus, daß das Plus an Sekret, welches in der hypertrophen Schilddrüse beim Basedow produziert wird, zu der Neutralisation jener Gifte herangezogen werden könnte, welche im Serum thyreopriver Tiere enthalten sind. Auf diese Weise wäre es von jenen Geweben abgelenkt, welche für das Schilddrüsensekret spezifisch empfindlich sind und mit krankhaften Störungen reagieren. Das Serum thyreoidektomierter Tiere, das Antithyreoidinserum von *Moebius* und weiterhin, nachdem ein Übergang der spezifischen Gifte aus dem Blute in die Milch angenommen wurde *(Lanz)*, auch die Milch thyreopriver Ziegen unter der Bezeichnung Rhodagen, fanden eine ausgedehnte Verwendung in der Therapie. Es wurden auch mehrfach günstige Erfolge gemeldet. Der anfängliche Enthusiasmus für diese Behandlungsmethode scheint aber nicht mehr zu bestehen, wenigstens hört man in der letzten Zeit von ihr auffallend wenig.

Ergänzend sei erwähnt, daß auch mit dem auf immunisatorischem Wege gewonnenen thyreotoxischen Serum vereinzelte therapeutische Versuche *(Thompson, Stradiotti)* unternommen worden sind.

Werfen wir noch einmal einen Rückblick auf das über die *Basedow*sche Krankheit Vorgebrachte, so können wir die pathogenetische Bedeutung der Schilddrüse wohl als sichergestellt betrachten. Die weitere Frage jedoch, ob nur eine quantitativ gesteigerte Tätigkeit des Organes, ein Hyperthyreoidismus, oder zugleich eine qualitative Abänderung der Funktionen, eine Dysthyreosis, vorliegt, kann nicht so leicht beantwortet werden. Wenn auch die meisten Tatsachen zugunsten einer Überfunktion sprechen, sind doch das Fehlen der histologischen Zeichen einer vermehrten Sekretion, das Scheitern der bisherigen Versuche, durch experi-

mentelle Hyperthyreoidisation einen kompletten Basedow zu erzeugen, insbesondere aber das nicht seltene Vorkommen von Symptomen der Thyreoprivie beim Basedow Momente, welche durch eine Hyperfunktion nicht leicht erklärt werden können. In der Theorie von *Moebius* sind demnach auch die gesteigerte und perverse Schilddrüsensekretion miteinander vereinigt.

Mit der fortschreitenden Erkenntnis des in der Schilddrüse produzierten Sekretes in bezug auf seine chemische Zusammensetzung und seine physiologischen Wirkungen und bei der genaueren Analyse der klinischen Symptome und ihrer Bedeutung kann die Annahme eines Dysthyreoidismus dennoch immer mehr in den Hintergrund treten, wenn auch, wie *Kraus* richtig bemerkt, das Basedowproblem zunächst über einen gewissen Punkt hinaus nicht gefördert werden kann.

Die für die Annahme einer qualitativ geänderten Sekretion der Schilddrüse angeführten Momente verlieren nämlich immer mehr und mehr an Bedeutung. Das Fehlen der Zeichen einer Hypersekretion, insbesondere aber die Jodarmut der Basedowstrumen kann durch eine abnorm geringere Fixationsfähigkeit der Drüse für Jod und durch überschnelle Ausschüttung der wirksamen Substanz (*Kocher*, *Kraus*) befriedigend erklärt werden. Den Mißerfolgen der experimentellen Hyperthyreoidisation zur Erzeugung aller Basedowsymptome beim Tier wird man eine übergroße Bedeutung kaum zuschreiben dürfen, nachdem die in Anwendung gezogene Methode nur eine sehr mangelhafte Nachahmung der natürlichen, beim Menschen bestehenden Verhältnisse darstellt. Die positiven Ergebnisse der Tierversuche in bezug auf einzelne Kardinalsymptome sind viel höher einzuschätzen. Was endlich das Vorkommen thyreopriver Anzeichen beim Basedow betrifft, so begegnen wir dem gleichen Phänomen auch bei der Affektion anderer innersekretorischen Organe, beispielsweise bei der Hypophyse und den Keimdrüsen, wo man auch öfter Symptome der Hyper- und Hypofunktion nebeneinander sehen kann. Es ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die ständige gesteigerte Tätigkeit zu einer temporären funktionellen Insuffizienz führen kann, welche später auch anatomisch zum Ausdruck gelangen könnte.

In dem ständigen Kreisen abnorm großer Mengen von Schilddrüsenstoffen finden alle Symptome des Morbus *Basedow* ihre hinreichende Erklärung, wenn man berücksichtigt, daß die Ausbreitung und Intensität der Erscheinungen von dem Ausmaße der Schilddrüsenaffektion abhängig und daß andrerseits die Symptome variable und differente sein können, weil das Schilddrüsensekret selbst auf differente Gewebe und Organfunktionen modifizierend einwirkt. Es können, wie *Eppinger* und *Hess* richtig hervorgehoben haben, ganz verschiedene Störungen in Erscheinung treten, je nachdem die Erkrankung sympathikotonische oder vagotonische Individuen betrifft.

Die *Basedow*sche Krankheit ist durch eine Überflutung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen bedingt, welche ihre elektiv reizende Wirkung auf das vegetative Nervensystem in seinem sympathischen und zum Teile auch im autonomen Anteile entfalten und auch die Tätigkeit anderer mit der Schilddrüse in Beziehung stehenden innersekretorischen Organe (Thymus, Hypophyse, Nebenniere, Keimdrüsen) beeinflussen. In diesem Zusammenhang könnte nochmals die Frage aufgeworfen werden, ob das Primum movens beim Morbus *Basedowii* in der Schilddrüse selbst oder außerhalb derselben zu suchen sei.

Die Ätiologie der Krankheit ist noch völlig im Dunkeln. Das auffällige Überwiegen des weiblichen Geschlechts und das häufige Einsetzen der Krankheit im Anschlusse an Funktionsänderungen in den Keimdrüsen sind zweifellos berücksichtigungswerte Tatsachen. Auch das relativ häufige Vorkommen von Basedow bei Individuen mit Status thymicolymphaticus ist vielleicht kein zufälliges Zusammentreffen. Die genauere Kenntnis der Innervationsverhältnisse der Schilddrüse weist endlich auf die Möglichkeit hin, die Ursache der Sekretionsanomalie der Schilddrüse in einer primären Erkrankung des Sympathicus oder seiner Ursprungsgebiete im Nervensystem zu suchen und ebnet die Wege für eine neurogen-thyreogene Theorie des Morbus Basedowii.

Zum Hyperthyreoidismus des Menschen ist weiter der **Kropf** zu rechnen. Unter Kropf, Struma, versteht man eine latente, ohne Entzündung auftretende Schwellung der Schilddrüse. Anatomisch handelt es sich bei der kropfigen Entartung um eine Hypertrophie und Hyperplasie des Organes, bei welcher die verschiedenen Gewebsanteile allerdings in verschiedenem Ausmaße beteiligt sein können. Die funktionellen Störungen sind aber in bezug auf die innere Sekretion der Schilddrüse bei der Struma nur von relativ untergeordneter Bedeutung.

Beim einfachen Kropf werden jene tiefgreifenden Veränderungen des Stoffwechsels, welche durch die Hyperfunktion beim Morbus *Basedow* hervorgerufen werden, im allgemeinen vermißt. In den bisherigen Untersuchungen konnte eine wesentliche Abweichung des Stoffwechsels von der Norm nicht konstatiert werden. Auch die übrigen krankhaften Symptome, die mannigfachen Beschwerden der Kropfkranken stehen nur zum geringsten Teile mit der geänderten Funktion der Schilddrüse in pathogenetischem Zusammenhange. Am ehesten wären noch die Störungen von seiten der Atmung und des Herzens von diesem Gesichtspunkte zu betrachten. Eine nähere Analyse ergibt aber, daß zunächst die Respirationsstörungen einerseits durch die mechanisch bedingte Trachealstenose und andrerseits durch die mechanische Beeinträchtigung der Nerven des Kehlkopfes zwanglos erklärt werden können. Die durch die Struma bewirkten Funktionsstörungen am Herzen, welchen auch eine klinische und anatomische nachweisbare Dilatation und Hypertrophie besonders des rechten Herzens entspricht, werden zum Teil durch mechanische Schädigung der venösen Zirkulation (*Rose*sches Kropfherz), zum Teil durch die Behinderung der Atmung (*Kocher*sches dyspnoisches Kropfherz), vielleicht auch durch eine Kompression der Herznerven hervorgerufen.

Nur das durch kardio-vaskuläre Symptome, wie Herzklopfen, Tachykardie mäßigen Grades, geringe Verbreiterung des Herzens, Glanzauge, leichtes Zittern, Neigung zu Schweißen und Dermographismus charakterisierte *Kraus*sche Kropfherz kann als hyperthyreotoxisches Äquivalent betrachtet werden.*)

Hier besteht zweifellos eine Analogie mit den Erscheinungen, welche man bei Tieren durch Hyperthyreoidisation experimentell erzeugen kann

*) Wie *E. Bircher* in letzter Zeit (März 1910) zeigen konnte, haben Ratten, bei welchen durch Tränkung mit Kropfwasser parenchymatöse Kröpfe erzeugt worden sind, regelmäßig eine Vergrößerung des Herzens (erhebliche Gewichtszunahme und Wandverdickung). *Bircher* schreibt der strumigenen Noxe einen direkten schädigenden Einfluß auf das Herz zu.

und mit der *Basedow*schen Krankheit. *Möbius* glaubte nun eine Reihe aufstellen zu können, welche mit den gewöhnlichen Kropffällen ohne Basedowsymptome beginnt, dann eine allmähliche Zunahme in der Zahl dieser Symptome aufweist, bis zum Schlusse das vollständige Bild des Basedow erreicht ist. *Kraus* hält jedoch aus klinischen Gründen eine solche Aufstellung für nicht gerechtfertigt. Denn in der übergroßen Mehrzahl der Kropffälle fehlen die charakteristischen Basedowzeichen und, was besonders wichtig ist, die charakteristischen Alterationen des Stoffwechsels.

Funktionell kann die Struma keineswegs mit Hyperthyreoidismus identifiziert werden, und man muß zugeben, daß jene Überfunktion, welche man nach dem anatomischen Bilde erwarten sollte, in den klinischen Erscheinungen beim Kropf nicht zum Ausdruck gelangt. Allerdings muß man bedenken, daß die kropfige Degeneration der Schilddrüse nur eine anatomische Diagnose darstellt, daß die Hypersekretion selbst im histologischen Bilde nicht immer nachweisbar ist, und daß neben hyperplastischen, stärker sezernierenden Partien des Organes vielfach auch solche vorhanden sind, in welchen die fortschreitende Degeneration zu einer Verminderung oder völligen Aufhebung der Funktion führt. Daß Kropf und Kropf, wie *Kocher* betont, nicht identische Dinge sind, geht schon daraus hervor, daß nach der Strumektomie durch eine wachsende Struma an einem Schilddrüsenrest einmal bereits bestehende Ausfallserscheinungen gebessert und das andere Mal erst hervorgerufen werden können. Der endemische Kropf und der endemische Kretinismus, deren gemeinsame Ätiologie allseitig anerkannt ist, zeigen, daß die anatomische Hypertrophie der Schilddrüse mit den leichten Symptomen einer Übertätigkeit oder mit schweren Erscheinungen der verminderten Funktion des Organes verknüpft sein kann.

Zur Theorie der Schilddrüsenfunktion.

Die vorgebrachten Daten über die Folgen der Hypo- und Athyreosis, über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe und die Erscheinungen der Hyperthyreosis bei Tieren und Menschen können als Grundlage für eine zusammenfassende Erörterung der Schilddrüsenfunktion dienen.

Die Schilddrüse war das erste Organ, dessen Funktion vom Gesichtspunkte der innersekretorischen Leistungen betrachtet wurde. Hier begegnen wir zum ersten Mal der Annahme, daß unter dem Begriffe der inneren Sekretion zweierlei subsumiert werden müsse. Erstens die positive produktive Tätigkeit und zweitens eine als negative Sekretion bezeichnete Entgiftungsaktion. Dementsprechend haben wir eine Sekretions- und eine Entgiftungstheorie der Schilddrüsenwirkung. Die antitoxische Aktion der Schilddrüse bildet übrigens eine beiden Theorien gemeinsame Annahme. Denn auch die heute vorherrschende Sekretionstheorie nimmt an, daß das in der Schilddrüse gebildete Sekret zur Entgiftung von toxischen Produkten dient, welche bereits im normalen Stoffwechsel entstehen oder beim Ausfall des Organs quantitativ oder qualitativ abnormerweise gebildet werden sollen. Ein Gegensatz zwischen den beiden Theorien besteht nur in bezug auf den Ort der Entgiftung, indem nach der Sekretionstheorie die Entgiftung der Toxine im Kreislauf stattfinden soll, während die Entgiftungstheorie diesen Vorgang in die Schilddrüse selbst verlegt.

In der historischen Entwicklung der Kenntnisse der Ausfallserscheinungen der Schilddrüsenfunktion, in der Tatsache, daß die akut nervösen Folgeerscheinungen der Schilddrüsenexstirpation zunächst und besser bekannt geworden sind, dürfte die Ursache gelegen sein dafür, daß sich die Idee einer Autointoxikation bei Wegfall des Organs den Beobachtern in erster Linie aufdrängte. Erst später mit dem Bekanntwerden des jodhältigen Körpers in der Schilddrüse konnte mit der sekretorischen Tätigkeit des Organs gerechnet werden, wobei aber die Erfolge der Substitutionstherapie immer noch in einer giftbindenden und giftzerstörenden Wirkung der Schilddrüsenstoffe ihre naheliegendste Erklärung fanden. Diese Ansicht hat heute noch eine so weite Verbreitung, daß es uns notwendig erscheint, ihre Grundlagen näher ins Auge zu fassen.

Die eigentliche Entgiftungstheorie, von *Notkin* zuerst aufgestellt und von *F. Blum* wieder aufgenommen und weiter ausgebaut, dürfte allerdings unter jenen Forschern, welche in der Schilddrüsenfrage über eigene Erfahrungen verfügen, nicht viel Anhänger mehr besitzen. Wenn wir dieselbe dennoch einer kurzen kritischen Besprechung unterziehen, so geschieht dies aus dem Grunde, weil sie von *Blum* selbst zu der von ihm als Irrlehre bezeichneten Lehre der inneren Sekretion in scharfem Gegensatz gestellt wird und gewissermaßen den letzten Angriff auf diese Lehre darstellt.

Die Entgiftungstheorie von *Blum* kümmert sich nicht um die zwei differenten Teile des Schilddrüsenapparates, sondern nach ihr ist „die Schilddrüse keine sezernierende Drüse, sondern ein entgiftendes Organ, das durch Herausgreifen bestimmter Gifte aus dem Kreislaufe und, intraglanduläre Entgiftung hauptsächlich für das Zentralnervensystem schützend, wirkt". Die Gifte, Enterotoxine, sollen im Darme, und zwar besonders reichlich aus der Fleischnahrung entstehen. Sie werden in der Schilddrüse gebunden und allmählich entgiftet. Hierbei entstehen als Zwischenprodukte Thyreotoxalbumine, die nach ihrer völligen Entgiftung als unschädliches Exkret die Schilddrüse verlassen.

Die bei Ausfall der Schilddrüsentätigkeit auftretenden schweren Störungen, die akute Tetanie mit degenerativen Veränderungen im Zentralnervensystem, die Kachexie, Verblödung und Geistesstörungen, die interstitielle Nephritis und die schweren Augenstörungen können nach *Blum* nur als Vergiftungen gedeutet werden. *Blum* erblickt in dem schon von *Horsley* hervorgehobenen Einfluß der Nahrung auf die postoperativen Erscheinungen einen Beweis für das Eindringen eines toxischen Agens, das de norma von der Schilddrüse abgefaßt und entgiftet wird. Der Entgiftungsprozeß geschieht durch Jodierung des giftigen Eiweißkörpers, wobei intermediär ein jodhaltiges ungesättigtes Thyreotoxalbumin entsteht. Dieser Körper ist giftig, wirkt auf das Herz und den Stoffwechsel. Mit Rücksicht darauf, daß der Jodeiweißkörper der Schilddrüse einen in weiten Grenzen schwankenden Jodgehalt aufweist und man durch Fütterung mit Jodnatrium die Schilddrüse an organisch gebundenem Jod anreichern kann, muß ein fortschreitender Jodierungsprozeß in der Schilddrüse angenommen werden. Die bis zur Sättigung gehende Jodierung führt zur völligen Entgiftung, denn der mit Jod gesättigte Eiweißkörper ist ungiftig. *Blum* nimmt an, daß der Schilddrüse eine spezielle jodabspaltende Kraft, eine Jodase, zukommt, und weiters, daß das in der Thyreoidea aufgespeicherte Jod niemals mehr die Grenzen des Organs verläßt. Er konnte bei Tieren, welche mit Jod-

kalium reichlich gefüttert waren, in der Lymphe des Ductus thoracicus nicht die geringste Spur von Jod nachweisen. Bei genauer Würdigung der in Betracht kommenden quantitativen Verhältnisse verliert aber, wie *Magnus-Levy* bemerkt, dieser Nachweis seine Beweiskraft, denn *Blum* analysierte nur 100 cm^3 sicher nicht ausschließlich aus der Schilddrüse stammende Lymphe. Überdies konnten *Gley* und *Bourcet* im Blutserum Jod als regelmäßigen Bestandteil auffinden und *Bönniger* diesen Befund bestätigen.

Nach *Blum* wird das Jod in der Schilddrüse energisch zurückgehalten. Denn er konnte bei Hunden nach monatelanger Fütterung mit halogenfreier Kost noch erhebliche Mengen von Jod in der Schilddrüse nachweisen. Würde die Schilddrüse ständig ein jodhaltiges Sekret an das Blut abgeben, so müßte sie schließlich ganz frei von Jod werden. *Kraus* hat mit Recht darauf hingewiesen, daß diese Argumentation von *Blum* nicht zwingend ist, denn nach Analogie mit anderen im Körper in geringen Mengen vorhandenen Elementen ist es nicht unwahrscheinlich, daß auch das aus der Schilddrüse ausgetretene Jod mit dem Blute wieder zum Organ zurückgelangt. Überdies haben *Baumann*, sowie *Miwa* und *Stoeltzner* nachgewiesen, daß bei einer gleichen Versuchsanordnung, wie sie *Blum* hatte, in der Schilddrüse tatsächlich ein geringerer Jodgehalt anzutreffen ist.

Nach *Blum* müßte man, wenn die Schilddrüse ein lebenswichtiges Sekret an den Kreislauf abgibt, erwarten, daß die Unterbindung der abführenden Venen und Lymphbahnen zu Ausfallserscheinungen führt. Doch konnte er solche nicht wahrnehmen, sondern er fand nach dieser Operation eine Steigerung der Verbrennungsprozesse im Organismus, eine erregte Herztätigkeit, Blutkörperchenzerfall und eine schwere Schädigung der Leber, so daß Gallenfarbstoff in den Harn übertritt. *Blum* meint, daß es bei der Unterbindung der Abfuhrgefäße zu einer Stauung und Herausstrudelung von Drüseninhalt, zu einer partiellen Insuffizienz des Organes, daher zu Erscheinungen kommt, wie sie nach Einverleibung von Schilddrüsensaft auftreten. Doch ist in diesen Versuchen der Beweis dafür, daß ein noch giftiges, weil unfertiges Toxalbumin aus der Schilddrüse austritt, nicht erbracht. Wir können vielmehr annehmen, daß die normaliter aktive Substanz unter den veränderten Zirkulationsbedingungen, die zu einer kompletten Absperrung der Blutabfuhr ja kaum geführt haben, in vermehrter Menge in den Kreislauf übertritt.

Wie wenig *Blum* der fortschreitenden Erkenntnis in der Schilddrüsenfrage Rechnung trägt, zeigt sich darin, daß er die Epithelkörperchen als jugendliches Schilddrüsengewebe ohne jede eigenartige Verpflichtung und Verrichtung im Körper betrachtet und sich hierbei auf die Experimente von *Kishi* sowie auf eigene Erfahrungen beruft, denen zufolge Hunde nach Entfernung der Epithelkörperchen durch Zurücklassen kleiner Schilddrüsenteile längere Zeit am Leben erhalten werden konnten. Angesichts des Sektionsbefundes von *Blum*: „Die zurückgelassenen Schilddrüsenreste zeigten nach einiger Zeit eine außerordentliche Zellenvermehrung in ihrem Innern und ähnelten dadurch den Glandulae parathyreoideae. Die Follikel waren bis auf ganz vereinzelte Ausnahmen zuweilen sogar ausnahmslos verschwunden, die Kolloidsubstanz fehlte völlig; die Zellhaufen zeigten bei genauerer Betrachtung eine Lagerung wie in Drüsen von tubulösem Baue" und bei Betrachtung des beigegebenen mikroskopischen Bildes kann man den Verdacht nicht unterdrücken, daß in diesen

Versuchen nicht kleine Schilddrüsenreste, sondern tatsächlich Epithelkörper selbst zurückgelassen wurden.

Hier wären auch die Versuche *Blums* zu erörtern, in welchen es ihm gelang, durch Milchnahrung die akute Tetanie zu verhüten oder zumindest milder zu gestalten. Bei der Besprechung der parathyreopriven Tetanie haben wir bereits Angaben erwähnt, aus welchen eine Beeinflussung der Krankheit durch die Art der Ernährung hervorgeht. Eine nochmalige Prüfung dieser Frage wäre sicherlich erwünscht. In solchen Beobachtungen können aber zwingende Gründe für die Annahme einer Autointoxikation nicht erblickt werden. Sie können die Erkenntnis der Funktion der Epithelkörper fördern, besagen aber nichts über eine entgiftende Aktion der Schilddrüse.

Nach der Theorie von *Blum* erklären sich die bei Affektionen der Schilddrüse eintretenden Krankheitsbilder dadurch, daß der ruhigen Abwicklung des Entgiftungsprozesses sich Hindernisse in den Weg stellen. Wenn infolge des Wegfalles der Schilddrüse die Bindung des freien Giftes wegfällt, kommt es zur Tetanie, Kachexie, zum Myxödem und anderen Schilddrüsenausfallserscheinungen. Werden die Enterotoxine zwar noch gebunden, aber nicht rasch genug oder nicht völlig entgiftet, ohne deshalb vorzeitig in den Kreislauf überzutreten, dann wird die Schilddrüse überlastet. Diesem Zustande entstammen gewisse Formen von Kropf, welche durch Zufuhr von Jod, dem Entgiftungsmittel der Schilddrüse, günstig beeinflußt werden.

Wenn die Giftbindung in regulärer Weise sich vollzieht, aber das gebundene Gift vor seiner gänzlichen Unschädlichmachung als Thyreotoxalbumin in den Kreislauf gelangt, dann ist eine partielle Insuffizienz der Schilddrüse vorhanden, wie man sie experimentell durch Schilddrüsenzufuhr oder durch Sperrung der Abfuhrwege hervorrufen kann und wie sie in der menschlichen Pathologie beim Morbus Basedow vorkommt. Von diesem Standpunkt aus erblickt *Blum* in einer konsequenten und lange durchgeführten fleischlosen Ernährung die beste Therapie der *Basedow*schen Krankheit und verhält sich einer operativen Behandlung gegenüber ablehnend.

Die Anschauungen *Blums* sind, wie im vorangehenden gezeigt werden konnte, nicht nur ungenügend begründet, sondern auch unzureichend, um die aus der Schilddrüsenphysiologie und -pathologie heute bekannten Tatsachen zu erklären und weitere Erkenntnisse anzubahnen. Nach seiner Theorie sind die unzweifelhaft feststehenden Erfolge der Substitutionstherapie bei thyreopriven Zuständen einer Deutung nicht zugänglich und *Blum* selbst muß die Möglichkeit zugeben, daß die Schilddrüsenstoffe selbst die Entgiftung besorgen können. Denn die Steigerung der Verbrennungsprozesse, durch welche *Blum* die Heilung des Myxödems bei Schilddrüsendarreichung erklären will, ist ein Wirkungseffekt von Schilddrüsenstoffen, welcher außerhalb des Organes eintritt, also von der Anwesenheit von Schilddrüsenzellen unabhängig ist. Die *Blum*schen Lehren, denen zufolge der Wegnahme der Glandulae parathyreoideae bei dem Zustandekommen der Tetanie keine besondere Bedeutung zukommt, bedeuten einen Rückschritt und können die heute glücklicherweise schon stark verminderte Gefahr der postoperativen Tetanie wieder heraufbeschwören.

Die vorgebrachten Argumente und die Erfahrungen über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe widerlegen wohl vollständig die Entgiftungshypothese *Blums*. Sie beweisen aber zugleich, daß die Funktion der Schilddrüse auf dem Wege der inneren Sekretion, durch die Abgabe einer in besonderer

Weise chemisch wirksamen Substanz vollzogen wird. Welche spezifische Aktion kann nun dem Schilddrüsensekrete zugeschrieben werden? Die von *Baumann* und seinen Schülern aufgestellte und insbesondere von *Oswald* vertretene Sekretionstheorie nimmt an, daß die Leistung des im Kolloid vorliegenden Sekretes der Thyreoidea in der Entgiftung toxischer Substanzen besteht, welche in der Blutbahn stattfindet. Wir haben also hier eigentlich eine Kombination von Sekretion und Entgiftung vor uns. Die Bemühungen, das im Körper schilddrüsenloser Tiere kreisende Toxin darzustellen, blieben ebenso erfolglos, wie das Suchen nach dem s. g. Tetaniegift.

Für eine entgiftende Tätigkeit der Schilddrüse können nur indirekte Beweise angeführt werden. Es wird darauf hingewiesen, daß thyreoidektomierte Tiere gegen anorganische Gifte (Quecksilberchlorür nach *Perrin* und *Jeandelize*) eine geringere Resistenz zeigen als normale Tiere, und daß man experimentell erzeugte tuberkulöse und pseudotuberkulöse Prozesse durch fortgesetzte Schilddrüsenzufuhr in günstiger Weise beeinflussen kann (*Frugoni* und *Grixoni*).

Als wichtigste Stützen einer entgiftenden Tätigkeit der Schilddrüse beziehungsweise der Schilddrüsenstoffe gelten die Versuche von *Reid Hunt* über die Entgiftung des Cyanmethyls (Acetonitril, CH_3CN). Dieser Autor konnte zeigen, daß weiße Mäuse nach Fütterung mit minimalen Mengen von Schilddrüsenpräparaten ($^1/_{10}$ *mg* trockener Schilddrüse) eine um das Zwei- bis Zehnfache erhöhte Resistenz gegenüber dem subkutan eingeführten giftigen Acetonitril aufweisen. Eine gewisse Wirkung in dieser Richtung entfaltet zwar auch die jodfreie Schilddrüse, doch steigt im allgemeinen der schützende Effekt der Schilddrüsenstoffe mit ihrem Jodgehalt parallel an. Hierbei ist an eine Entgiftung im Sinne einer chemischen Verbindung der cyanogenen Komponente mit dem in der Schilddrüse eingeführten Schwefel kaum zu denken. Denn erstens gewähren die Schilddrüsenstoffe keinen Schutz gegen andere Cyanverbindungen, wie Blausäure, Nitroprussidnatrium, und zweitens stehen die unschädlich gemachten Mengen von Acetonitril in keinem Verhältnis zu den schützenden Quantitäten von Schilddrüsenstoffen.

Reid Hunt selbst betont, daß seine Versuche keineswegs als Beweis für eine entgiftende Tätigkeit der Schilddrüse aufzufassen sind, sondern aus den Veränderungen, welche die Schilddrüsenstoffe im Stoffwechsel herbeiführen, zur Genüge erklärt werden können. Die Annahme einer antitoxischen Aktion scheint uns auch deswegen nicht gerechtfertigt, weil eine solche nur gegen das Acetonitril und auch nur bei Mäusen nachzuweisen ist, während die Schilddrüsenfütterung die Resistenz anderer Tiere und auch der Mäuse gegen andere Giftsubstanzen, wie z. B. gegen Morphin, nicht erhöht, sondern erheblich vermindert. Nebenbei sei bemerkt, daß das Blut von Basedowkranken in der gleichen Weise eine Resistenzerhöhung gegen Acetonitril bei Mäusen hervorruft wie die Schilddrüsenpräparate; darin kann wohl eine weitere Stütze für die Annahme eines Hyperthyreoidismus erblickt werden.

Nachdem für eine entgiftende Tätigkeit der Schilddrüse keinerlei direkte Beweise vorliegen, und die als indirekte Stützen einer solchen Annahme angeführten Versuche von *R. Hunt* einer anderen Erklärung zugänglich sind, dürfte es wohl an der Zeit sein, die Entgiftungshypothese

endgültig fallen zu lassen. Sie war naheliegend und vielleicht auch notwendig zur Zeit, als die Ausfallserscheinungen als Bilder einer akuten Autointoxikation aufgefaßt wurden. Sie erscheint heute nicht nur unbewiesen, sondern angesichts der genaueren Kenntnisse über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe auch überflüssig.

Alle bekannten Tatsachen über die Schilddrüse unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen finden ihre befriedigende Erklärung in der nachfolgenden Auffassung der Schilddrüsenfunktion.

Die Schilddrüse ist ein sezernierendes Organ, welches das Produkt seiner sekretorischen Tätigkeit in der Form eines jodhaltigen Eiweißkörpers in letzter Linie in die Blutbahn abgibt. Diese Substanz wirkt als Hormon, indem sie die Tätigkeiten entfernter Teile modifizierend beeinflußt. Soweit bisher bekannt, spielt das Schilddrüsensekret für eine große Reihe von Geweben und Funktionen die Rolle eines dissimilatorischen Hormons, indem es eine verstärkte Dissimilation und Steigerung normaler Tätigkeiten auslöst. In diesem Sinne wird vor allem der Stoffwechsel, die Tätigkeit des Herzens und mancher Teile des sympathischen Nervensystems, ferner eine Reihe von innersekretorischen Organen (Hypophyse, Nebenniere) beeinflußt. In anderen Gebieten begegnen wir aber Erscheinungen, welche dafür sprechen, daß das Schilddrüsensekret Hemmungen bedingt, ein assimilatorisches Hormon enthält. Die Förderung des Knochenwachstums und der Entwicklung der Keimdrüsen, die Einschränkung der innersekretorischen Pankreastätigkeit wären als Beispiele anzuführen.

Angesichts dieser zweifachen und antagonistischen Wirkungen des Schilddrüsensekretes kann die Frage aufgeworfen werden, ob wir zwei differente Hormone annehmen sollen oder ob nicht das einheitliche Schilddrüsenhormon auf Apparate einwirkt, deren Beeinflussung entgegengesetzte Effekte zur Folge hat. Nachdem solche Einrichtungen nur im Nervensystem gesucht werden können, lautet unsere Fragestellung gleichzeitig: Ist die Hormonwirkung der Schilddrüse auf die verschiedenen Gewebe eine direkte oder kommt sie nur unter Vermittlung des Nervensystems zustande? Die Möglichkeit, daß die von einem Organ entsendeten chemischen Boten in entfernten Teilen entgegengesetzte Wirkungen entfalten, hier die Dissimilation verstärken, dort die Assimilation anregen, ist von vornherein nicht abzuweisen. Weiters ist zu bedenken, daß differente Endeffekte auch dann zustande kommen werden, wenn das Erfolgsorgan nicht direkt, sondern unter Vermittlung eines anderen innersekretorischen Organes eine Beeinflussung erfährt. So könnte man sich vorstellen, daß beispielsweise die Veränderungen, welche die Keimdrüsen nach Ausfall der Schilddrüse aufweisen, nicht direkt durch das Fehlen eines assimilatorischen Schilddrüsenhormons; sondern erst sekundär auf dem Wege der geänderten Hypophysentätigkeit zustande kommen. Sichere Anhaltspunkte zur Entscheidung dieser Fragen können erst durch eine weitere Vertiefung unserer Kenntnisse über die Wechselbeziehungen der innersekretorischen Organe gewonnen werden.

Aber auch die andere Annahme, welche zur Erklärung der antagonistischen Effekte mit einer primären Einwirkung eines einheitlichen Schilddrüsenhormons auf das Nervensystem rechnet, verdient eine ernste Berücksichtigung. Eine Reihe von Tatsachen weisen darauf hin, daß die Abände-

rungen von Organtätigkeiten, welche durch das Schilddrüsensekret hervorgerufen werden, nur den sichtbaren Ausdruck eines veränderten Erregungszustandes des vegetativen Nervensystems darstellen. Nachdem das Schilddrüsensekret nicht ausschließlich, wenn auch vorwiegend im Gebiete des Sympathicus, sondern auch zugleich wenigstens auf gewisse Anteile des autonomen Systems erregend einwirkt, und die sympathische und autonome Innervation in vielen Gebieten wenigstens eine antagonistische ist, wird auch die Annahme, daß ein einheitliches Schilddrüsenhormon, welches im Gebiete des vegetativen Nervensystems dissimilatorisch erregend, daher funktionssteigernd einwirkt, für die antagonistischen Effekte eine befriedigende Erklärung geben können. Es sei aber ausdrücklich bemerkt, daß wir über den Einwirkungsmodus des Nervensystems auf die Vorgänge des Stoffwechsels, insbesondere des Wachstums und der Gewebsneubildung bisher nur äußerst mangelhaft unterrichtet sind. Die in der letzten Zeit, vor allem in der Wiener Schule gesammelten Erfahrungen beziehen sich nur auf den Stoffwechselchemismus, während die morphologische Seite des Problems bisher noch kaum näher berücksichtigt wurde.

Die Glandula Thymus.

Die Thymus *(Briesel)* entwickelt sich beim Menschen als paarige blindsackartige Ausstülpung aus dem ventralen Teile der 3. und 4. und vielleicht auch teilweise noch der 2. Schlundspalte und wuchert dann in die Brusthöhle bis zum Herzen hinunter, wobei sie sich allmählich vollständig von den Kiemenspalten abschnürt. Die schlauchförmige Thymusanlage ist rein epithelial, besitzt eine sehr enge Höhle und eine mehrfach geschichtete epitheliale Rinde. An ihrem unteren Rande beginnt sie bald sich verästelnde Sprossen zu treiben, so daß das Organ beim Menschen schon im 2. oder 3. Fötalmonat einen lappigen Bau aufweist. Zu dieser Zeit wachsen Bindegewebe und Blutgefäße ein, die Mündung der zentralen Höhle in die Schlundspalte wird zurückgebildet. Zur Zeit der Geburt sind die beiden Hälften ganz in der Medianlinie verwachsen und jetzt liegt die Thymus zwischem dem Brustbein, dem Herzbeutel und den großen Gefäßen mit ihrem oberen Ende noch in die Halsgegend hinaufragend.

Die fertige Thymus ist ein graurötliches, aus Lappen und Läppchen bestehendes Organ, dessen Läppchen von einer zarten bindegewebigen Hülle umschlossen werden. Mit der Veränderung, welche sie während der Entwicklung in bezug auf Größe und Lage durchgemacht hat, sind auch Umwandlungen der histologischen Struktur vor sich gegangen. Aus dem ursprünglich epithelialen Organ ist ein der Struktur nach den Lymphdrüsen ähnliches geworden.

Über den Modus dieser histologischen Umwandlung bestehen zwei Ansichten. Nach der einen, der Transformationslehre, werden die Epithelzellen durch wiederholte Teilung kleiner und scheinbar leukozytenähnlicher, nach der anderen Annahme, der Pseudomorphose, wird die vorhandene epitheliale Anlage durch eingewanderte Elemente des mittleren Keimblattes bis auf geringe Reste verdrängt. Durch exakte, auf die Vertreter der ganzen Tierreihe sich erstreckende Untersuchungen hat *Hammar* den Nachweis geführt, daß auch das Reticulum, jene Stütz- und Sternzellen, welche man vom mittleren Keimblatt herleitet, epithelialen Ursprunges sind. Er betrachtet das Thymusreticulum als das wichtigste Element des Thymusparenchyms.

Während der Entwicklung treten Veränderungen regenerativer und degenerativer Art in der epithelialen Thymus ein. Beim menschlichen Embryo beginnen schon im 4. Fötalmonat Zerfallserscheinungen, indem aus flachen verhornenden Epithelien die konzentrisch geschichteten *Hassal*schen Körperchen hervorgehen. Gleichzeitig treten aus den Blutgefäßen Leukozyten zur

Resorption der zerfallenden Markmassen auf. Nach der von *Stoehr* vertretenen und begründeten Anschauung ist die frühere Auffassung der Thymus als eines lymphoiden Organes nicht mehr haltbar. Bezüglich jener Elemente, auf deren Ähnlichkeit die Lehre von der Analogie der Thymus und der Lymphdrüse beruht, der sogenannten Lymphozyten, weist *Stoehr* nach, daß diese Zellen ihrer Herkunft nach epithelial sind und auch immer epithelial bleiben.

Die fertige Thymus vieler Tiere besteht ganz aus anscheinend adenoidem Gewebe, während die Epithelzellen fast vollständig verschwunden sind. Beim Menschen enthält die Marksubstanz noch größere oder kleinere Gruppen von Epithelzellen, welche von eingewanderten Leukozyten durchsetzt sind. Die Verschiedenheit der Thymus von Lymphdrüsen wird auch durch die chemische Untersuchung des Organes bewiesen. *Ivar Bang* konnte feststellen, daß die Thymuszellen sich chemisch anders verhalten, als die Leukozyten des Blutes, die Knochenmarkzellen und die Zellen der Milz. Die Thymuszellen können auch mit den Zellen der Lymphdrüsen nicht identisch sein, denn die Menge der Nukleïnate, jener Substanzen, welche für das Kerngerüst echter Drüsen charakteristisch sind, ist in der Thymus mindestens 5 mal so groß als in den Lymphdrüsen. Die früher geltende Vorstellung, daß die Thymus die Ursprungsstätte aller Leukozyten des Körpers sei *(Beard)*, ist durch die Untersuchungen von *Stoehr* als widerlegt zu betrachten.

Involution der Thymus.

Die Thymus stellt ein Organ dar, das nur in einer gewissen Lebensperiode die geschilderte Struktur aufweist und demnach auch nur während derselben Zeit eine Funktion besitzen dürfte. Nach einer kurzen Periode der fortschreitenden Entwicklung und des Wachstums, das nach der Angabe von *Friedleben* beim Menschen bis gegen das Ende des zweiten Lebensjahres anhält, beginnt eine Rückbildung, welche schließlich zu einem völligen Schwunde des Parenchyms führt. Das adenoide Gewebe wird zunehmend durch Fettgewebe ersetzt, wobei die aus Fett bestehenden Läppchen die Form des Organes, zuweilen auch geringe Reste von echtem Thymusgewebe enthaltend, bis in das Greisenalter bewahren. Die normale Rückbildung beim Menschen fällt mit der Zeit der Geschlechtsreife zusammen.

Neben dieser Altersinvolution unterscheidet *Hammar* eine auf jeder Altersstufe mögliche, zur raschen Verkleinerung führende akzidentelle Involution. *Hammar* konnte zeigen, daß beim Kaninchen schon in den ersten drei Hungertagen das Thymusgewicht auf die Hälfte sinkt, und daß toxische Einflüsse in ähnlichem Sinne einwirken. Bei dieser akzidentellen Involution ist histologisch eine Rarefizierung der Lymphozyten in der Rinde, eine Verringerung des Umfanges der Thymusläppchen, Verschwinden des Unterschiedes zwischen Mark und Rinde und ein auffallender Blutreichtum bemerkbar. Bei der Altersinvolution sind die mikroskopischen Veränderungen im allgemeinen ähnliche, nur kommt es zuweilen zur Involution größerer und kleinerer Parenchymabschnitte. Die Fettgewebsbildung geht im interlobulären oder vaskulären Bindegewebe vor sich.

Die Rückbildung der Thymus kann aber in jeder Periode gehemmt werden, so daß man beim Menschen eine im Verhältnis zum Alter ganz

auffallend große und wohlerhaltene Thymus, eine sogenannte persistente Thymus, antreffen kann. Nach *Schaffer* soll es sich hierbei nicht um eine Erhaltung der ursprünglichen Thymus, sondern um eine neuerliche Bildung von Thymusgewebe handeln, indem an die vorhandene Marksubstanz sich eine neue Rindenschichte anlegt. Eine Hypertrophie der Thymus konnten *Friedleben* und neuerdings auch *Basch* bei partieller Exstirpation des Organes an den zurückgelassenen Teilen nachweisen.

Für die Größe der Thymus beim Menschen stellte *Hammar* folgende Normalwerte auf:

Bei der Geburt	. . . .	13·26 *g*	
Vom 1.— 5. Jahre	. . . .	22·98 „	
„ 6.—10. „	. . . .	26·1 „	
„ 11.—15. „	. . . .	37·52 „	
„ 16.—20. „	. . . .	25·58 „	usw. bis
zum 56.—65. „	nur noch	16·08 „	
im 66.—75. „	. . . .	6·0 „	

und in höherem Alter zum großen Teil von Fettgewebe substituiert.

In bezug auf die Größe der Thymus liegen für den Hund genaue Angaben von *Baum* vor. Das Gewicht der Thymus verhält sich zum Körpergewichte beim neugeborenen Hund wie 1:250, erreicht in den ersten 2 Wochen sogar das Verhältnis 1:170, dann beginnt die Rückbildung, so daß in den ersten 2—3 Lebensmonaten das Gewicht bis zur Reaktion 1:1200 beziehungsweise 1:1600 herabsinkt. Thymusreste sind noch im 2.—3. Lebensjahr beim Hund nachweisbar. *Basch* fand in der 3.—4. Lebenswoche für den Hund am häufigsten ein Verhältnis von 1:300 von Thymus- zu Körpergewicht, beim Kaninchen in der dritten Lebenswoche 1:500 bis 600. Nach *Basch* ist die Entwicklung der Hundethymus in der gleichen Altersperiode mindestens doppelt so günstig, als beim Kaninchen oder bei der Katze, daher eignen sich die Hunde am besten zu Exstirpationsversuchen.

Nach *N. Paton* und *A. Goodall* wären Meerschweinchen die geeignetsten Tiere. Die Thymus der Meerschweinchen liegt in Form zweier flacher Lappen auf beiden Seiten der Trachea am Halse und reicht nicht bis in den Brustraum. Bei neugeborenen Tieren beträgt das Durchschnittsgewicht 0·19 *g* bei zirka 80 *g* Körpergewicht und das Organ nimmt an Größe so lange zu, bis die Tiere ein Gewicht von ungefähr 300 *g* an Körpergewicht erreichen, was etwa im 2. Lebensmonate der Fall ist. Zu dieser Zeit, mit der erreichten Geschlechtsreife, beginnt erst die Involution der Thymus, die dann bei Tieren von 400 *g* und darüber nur mehr ein Durchschnittsgewicht von 0·03 *g* aufweist.

Nach den Untersuchungen von *Soederlund* und *Backmann* liegt beim Kaninchen das Maximum des relativen Thymusgewichtes am Ende der 3. postfötalen Lebenswoche, das des absoluten Gewichtes in der Zeit, in welcher die Vorbereitungen zur Spermatogenese erfolgen, im 4. Monate. Die Altersinvolution der Thymus scheint also ebenso wie beim Meerschweinchen mit der vollen Entwicklung der Keimdrüsen einzusetzen.

Physiologie der Thymus.

Die im Jahre 1858 erschienene Monographie von *Friedleben* „Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit vom Standpunkt experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung“ kann wohl als Standardwerk betrachtet werden, denn sie bringt nicht nur alles vorher Bekannte über dieses Organ, sondern berichtet auch über eigene Untersuchungen in anatomischer, physiologischer, chemischer und pathologischer Richtung. Zur Feststellung der physiologischen Bedeutung der Thymus stellte bereits *Friedleben* Exstirpationsversuche an. Er erwähnt überdies, daß *Restelli* der erste war, welcher im Jahre 1845 die experimentelle Exstirpation der Thymus an Hunden, Schafen und Kälbern versucht hat. Von den Versuchstieren *Restellis* verschieden die meisten nach einer kurzen Fieberperiode. *Friedleben* selbst operierte 20 Hunde und 3 Ziegen und entfernte die Thymus in der Weise, daß er nach Freilegung des Jugulums die Pleuraspitze zerriß und das nunmehr sichtbar werdende Organ mit Hilfe einer an der Innenfläche des Manubrium sterni eingeführten Pinzette in toto oder stückweise herausnahm. Kein Tier starb an den Folgen der Thymusexstirpation, so daß *Friedleben* aus seinen Versuchen folgerte, die Exstirpation der Thymus beeinträchtige das Leben der Tiere ebensowenig wie die Exstirpation der Milz. *Friedleben* beschrieb allerdings Veränderungen im Stoffwechsel, durch welche der Eiweißgehalt des Blutes, der respiratorische Gaswechsel und die Abbauprodukte im Harne modifiziert worden sind. Seine diesbezüglichen Angaben halten aber mit Rücksicht auf die damalige mangelhafte Methodik einer strengen Kritik nicht stand. Hervorzuheben wäre nur, daß *Friedleben* an Knochen thymusloser Hunde bemerkenswerte Veränderungen (Blutreichtum, starke Biegsamkeit, langsameres Wachstum) gefunden haben will.

Die nächste Mitteilung über experimentelle Thymusausschaltung kam erst 35 Jahre später. *Langerhans* und *Sawaliew* haben bei Kaninchen im Alter von 3—6 Wochen die Thymus exstirpiert und festgestellt, daß dieser Eingriff ohne Ausfallserscheinungen vertragen wird. Im Jahre 1894 teilte *Glück* mit, daß er bei Hunden nach totaler Sternumresektion die Thymus entfernte; die Tiere blieben dauernd gesund. Nach einer Angabe von *Ambrosini* haben *Thiroloix* und *Bernard* nach totaler Thymusexstirpation bei jungen Kaninchen eine fortschreitende Abmagerung feststellen können; die Tiere starben nach 3—4 Wochen unter Hyperthermie und Konvulsionen.

Tarulli und *Lo Monaco* berichteten (1894—1897) über Versuche von Thymusexstirpationen bei jungen Hunden und Hühnchen und kamen zum Schlusse, daß die Thymus beim Hunde kein zum Leben unentbehrliches Organ darstelle. Sie fanden nach der Thymusexstirpation bei sehr jungen Hunden Störungen in der Ernährung, Verminderung der Muskelkraft, Verminderung der gesamten Blutmenge, der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, auch Wachstumsstörungen an den Knochen, rhachitische Veränderungen im Bereiche der Schädel- und Extremitätenknochen. Die Störungen waren aber im ganzen vorübergehender Natur und verschwanden, als die Tiere größer wurden. Bei jungen Hühnern, welche im Alter von 2—5 Tagen operiert wurden, trat Schwäche in den Beinen, Zittern des Körpers und schließlich ein soporöser Zustand ein, in welchem die Tiere zugrunde gingen. Bei der Entfernung eines Thymuslappens

zeigten die Tiere nur vorübergehende Schwäche und waren in kurzer Zeit wieder hergestellt. Tiere jenseits der ersten Lebenswoche vertrugen die uni- und bilaterale Ekthymierung ohne den geringsten Nachteil.

Über auffällige Ergebnisse haben *Abelous* und *Billard* im Jahre 1896 nach der Thymusexstirpation bei Fröschen berichtet. Nach Angabe dieser Autoren sollen Sommerfrösche nach doppelseitiger Thymusexstirpation nicht länger als 3 bis maximal 14 Tage leben und unter den Symptomen hochgradiger Muskelschwäche, trophischer Störungen von seiten der Haut (Entfärbung, Ulzerationen) mit Blutveränderungen (Abnahme der roten Blutkörperchen, Leukozytose) und allgemeinen Ödemen zugrunde gehen. Einseitige Ekthymierung wirke nicht lebensgefährlich, erst die nachträgliche Entfernung der zurückgelassenen Thymus führe zu den geschilderten Symptomen. Wenn die Thymusentfernung zweizeitig mit einem Intervall von 15—20 Tagen ausgeführt wird, dann kann man an der zweiten Thymus eine gewisse Hypertrophie wahrnehmen.

Diese Angaben sind nur von *Camia* bestätigt worden, während die genaue Nachprüfung durch *S. Vincent, Ver Ecke* und insbesondere die exakten Versuche von *Hammar* zu völlig abweichenden Resultaten führen. *Hammar* konnte zeigen, daß Frösche die vollständige Ekthymierung während einer Beobachtungsdauer von 12—59 Tagen ohne jedwede Störung überleben. Nach den Untersuchungen von *Pari* ist es wahrscheinlich, daß der von *Abelous* und *Billard* beobachtete Symptomenkomplex durch zufällige Infektion der Versuchstiere hervorgerufen wurde. *Hammar* und *Ver Ecke* stellten auch fest, daß nach einseitiger Ekthymierung keine kompensatorische Hypertrophie, vielmehr eine durch unvollständige Ernährung bedingte, mehr minder deutliche akzidentelle Involution des Paarlings eintritt. *Hammar* kommt zu dem Schluß, daß die Thymus beim Frosch ebensowenig ein lebenswichtiges Organ ist, wie bei den Säugern.

Versuche an Säugetieren liegen weiters von *Carbone, Ghika, Ventra* und *Angiolella* vor. *Carbone* fand nach der Thymusexstirpation bei Kaninchen und bei einem Hunde keine Differenz in der Entwicklung des Körpers gegenüber Kontrolltieren des gleichen Wurfes und nur eine vorübergehende Abnahme von roten Blutkörperchen. *Ghika* hat 8 Katzen und 13 Kaninchen ekthymiert und beobachtete in den ersten Tagen bis Wochen nach dem Eingriff Abmagerung und Stillstand der Entwicklung, Erscheinungen, welche bei einem Teile der Versuchstiere später wieder ausgeglichen wurden. Nach seiner Auffassung ist die Thymus ein blutbildendes und das Wachstum förderndes Organ. *Ventra* und *Angiolella* sahen nach Entfernung der Thymus an jungen Tieren eine der thyreopriven ähnliche Kachexie.

Im Jahre 1903 gab *K. Basch* den ersten Bericht über seine Ergebnisse der experimentellen Ausschaltung der Thymus, den er bald durch eine zweite Mitteilung ergänzt und 1906 ausführlich publiziert hat. Bevor wir an die Erörterung dieser die Folgen des Thymusausfalles in exakter Weise darstellenden Arbeit gehen, sei noch auf einige andere Mitteilungen über Thymusexstirpationen in Kürze hingewiesen

Cozzolino ekthymierte junge Kaninchen von 300—400 *g* Gewicht und konnte in den ersten 2 Monaten nach der Operation keine Veränderungen an seinen Versuchstieren wahrnehmen. In einer zweiten Mitteilung berichtet er, daß an zwei vor 3 Monaten ekthymierten Kaninchen eine Verkrümmung der Beine, Verminderung des Wachstumes, Anschwellung der Gelenksenden

und progrediente Kachexie zu beobachten war. Bei der histologischen Untersuchung fand sich im Bereich der geschwollenen Epiphysen unregelmäßige Proliferation des Knorpels und reichliche Gefäßneubildung im Knochen.

S. Vincent konnte an ekthymierten Meerschweinchen keine Beeinträchtigung des Befindens wahrnehmen.

Noel Paton und *Goodall* fanden, daß die Exstirpation der Thymus beim neugeborenen Meerschweinchen keinen Einfluß auf das Wachstum und die Weiterentwicklung ausübt. Im Blutbilde ist keine Veränderung der Zahl der roten Blutkörperchen, wohl aber eine auf alle Formen der Leukozyten sich erstreckende, bis zu 2 Monaten anhaltende Verminderung zu konstatieren. Thymuslose Tiere zeigen in der Gravidität, bei Entzündungen und künstlichen Infektionen die gleiche Leukozytose wie normale. Ihre Widerstandsfähigkeit gegen das Diphtherietoxin ist die gleiche, nur gegen Streptokokken und Staphylokokken etwas herabgesetzt.

Zu auffälligen Ergebnissen gelangte *N. Paton* in bezug auf das Verhalten der Keimdrüsen nach der Thymektomie. Daß die Entfernung der Keimdrüsen beim Kaninchen eine Hypertrophie der Thymus bedingt, zeigte *Calzolari* bereits 1898. *J. Henderson* konnte dann bei einer großen Anzahl von Rindern feststellen, daß die frühzeitige Kastration ein andauerndes Wachstum und eine verzögerte Atrophie der Thymus zur Folge hat. Bei Stieren und Kühen wird die normale Atrophie der Thymus, welche in der Zeit der Pubertät beginnt, wesentlich beschleunigt, wenn die Stiere zu Zuchtzwecken benützt werden, und die Kühe mehrere Monate gravid sind. *Paton* fand auch beim Meerschweinchen einen Stillstand der Thymusatrophie nach der Kastration. Er konnte aber weiter den interessanten Befund erheben, daß beim Meerschweinchen die Thymektomie, wenn sie vor erreichter Geschlechtsreife ausgeführt wurde, zu einem rapiden Wachstum der Hoden führt.

U. Soli fand das Thymusgewicht der Kapaune viel größer als jenes der Hähne. Während beim Hahn pro Kilo Körpergewicht das Thymusgewicht 0·6 *g* beträgt, ist es beim Kapaun 1·16 *g*. Die Entfernung der Thymus führte in *Soli*s Versuchen bei Hähnen zu einer Verminderung des Hodengewichtes.

Aus den vorliegenden Erfahrungen scheint hervorzugehen, daß die Thymus auf die Entwicklung der Keimdrüsen einen wahrscheinlich hemmenden Einfluß ausübt, und daß anscheinend auch die Reife der Keimdrüsen auf die Involution der Thymus bestimmend einwirkt.

R. Fischl ist bei seinen Versuchen an Ziegen, Kaninchen und Hunden zu völlig negativen Ergebnissen gelangt, so daß er die experimentelle Beseitigung der Thymus als einen für die Entwicklung der Tiere belanglosen Eingriff bezeichnet. Allerdings findet *Basch*, daß die Anordnung und Durchführung der Versuche *Fischl*s unter ganz unrichtig gewählten Bedingungen geschah und kann ihnen demnach eine Beweiskraft nicht zuschreiben.

K. Basch selbst verweist zunächst darauf, daß die von *Friedleben* angegebene und von fast allen späteren Autoren geübte Methode der Thymusexstirpation vom Jugulum her beim Hunde wenigstens keine hinreichende ist. Er selbst exstirpiert die Thymus nach vorangegangener medianer Spaltung des Sternums und überzeugt sich noch während der Operation jedesmal von der gelungenen Totalexstirpation. Die längere Zeit nach der Operation durchgeführte Sektion des Versuchstieres kann die Autopsie am lebenden Tier in keiner

Weise ersetzen. Nach seiner Erfahrung bedingt der fast unvermeidliche Pneumothorax keine weitere Schädigung des Tieres. Von den verschiedenen Versuchstieren (Fröschen, Tauben, Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen, Hunden) reagiert der Hund am empfindlichsten auf die Herausnahme der Thymus. Da aber beim jungen Hund die Thymus nur in den ersten Lebenswochen weiterwächst und sich vom zweiten Monat ab rasch zurückbildet, benutzt *Basch* junge, noch saugende Hunde zur Thymusentfernung, wobei er stets Tiere des gleichen Wurfes zur Kontrolle verwendet. Von 20 zu Versuchen benützten Würfen ist es ihm bei 17 Würfen gelungen, wenigstens ein operiertes und ein Kontrolltier länger als 4 Wochen am Leben zu erhalten. Den größeren Teil seiner Versuchstiere tötete er im zweiten Monat nach der Thymusexstirpation, nur wenige hat er längere Zeit, darunter eines etwa ein halbes Jahr, am Leben erhalten.

Die Veränderungen an den thymuslosen Hunden betrafen in erster Linie das Knochensystem. Die Knochen sind meistens von der zweiten bis dritten Woche nach der Exstirpation in sehr deutlicher Weise weicher und biegsamer als die der Kontrolltiere. Die operierten Tiere gehen breitspuriger und ungeschickter als die Kontrolltiere. Der ganze Hinterleib ist schwächer und fleischloser, die Ober- und Unterschenkel mehr nach auswärts gedreht. Das operierte Tier läuft weniger lebhaft umher, als das Kontrolltier und sitzt meist auf den Hinterbeinen. In späteren Wochen tritt auch eine Ausbiegung der Vorderbeine hinzu. Die Gegend der unteren Radiusepiphysen wird breiter. Das Tier geht auf voller Fußfläche. Die operierten Tiere bleiben auch im Wachstum zurück und zeigen manchmal ein verändertes psychisches Verhalten, geringe Beweglichkeit und geringere Intelligenz. Es zeigte sich ferner im Laufe des ersten und zweiten Lebensmonates ein Zurückbleiben im Körpergewicht.

Zur Prüfung der verringerten Ossifikation hat *Basch* bei den operierten und Kontrolltieren zu gleicher Zeit und unter gleichen Bedingungen Unterschenkelfrakturen erzeugt. Hierbei fiel es auf, daß die Kraft, welche man anwenden mußte, um den Widerstand des Knochens zu bewältigen, beim operierten Tier deutlich kleiner war als beim Kontrolltier. Schon am fünften bis siebenten Tage nach der Fraktur zeigte sich ein deutlicher Unterschied darin, daß der Callus beim Kontrolltier deutlich größer und mehr als spindelförmige Auftreibung des Knochens zu tasten war, während man beim thymuslosen Tier den Callus wesentlich kleiner und mehr ringförmig fühlen konnte. Die Differenz in der Callusbildung blieb viele Wochen lang ausgeprägt. Die Veränderungen an den Knochen konnten auch an Serien von Röntgenaufnahmen festgestellt werden. Beim thymuslosen Tier war die periostale Apposition an der frakturierten Stelle geringer, die Umwandlung der Weichteile zum Knochen nur angedeutet. Die Unterschiede in der Callusbildung fanden sich am schönsten an jungen, noch säugenden Tieren und sie waren in jenen Fällen am deutlichsten ausgeprägt, wo die Fraktur etwa 3—4 Wochen nach der Thymusexstirpation gesetzt wurde. Wird schon nach kürzerer Zeit die Fraktur erzeugt, dann sind die Differenzen wohl angedeutet, aber nicht deutlich ausgeprägt. Die Störungen in der Knochenregeneration markieren sich demnach erst nach Ablauf einer gewissen Zeit. Die Knochenveränderungen betreffen die langen Röhrenknochen, zunächst die Tibia und den Femur, dann auch den Humerus und die Vorderarmknochen, während die Rippen

und die Hand- und Fußwurzelknochen im allgemeinen viel weniger beteiligt sind.

Die Untersuchung der anatomischen Präparate der Knochen zeigte gleichfalls ein deutliches Zurückbleiben im Wachstum. Beim thymuslosen Tier war der Knochen kleiner, zarter, die Epiphysenfurchen oft verbreitert und unregelmäßiger verlaufend als beim Kontrolltier. In zwei Fällen waren hochgradige, an die spontane Rhachitis des Hundes erinnernde Veränderungen wahrzunehmen. Die mikroskopische Untersuchung der Knochenpräparate zeigte in erster Reihe typische Veränderungen verzögerter Ossifikation. Die Knochenkompakta beim thymuslosen Tier ist schmäler und kalkärmer, das Mark hat ein mehr spongiöses Gefüge, die Knochenbälkchen sind viel zarter und führen noch viel Knorpelgrundsubstanz. An der Epiphysendiaphysengrenze ist eine größere Menge Knorpelgewebe erhalten als beim Kontrolltier. Der Knorpelüberzug der Epiphyse ist dicker und voluminöser, der ossifizierte knöcherne Anteil geringer. Im ganzen bleibt beim thymuslosen Tier der Röhrenknochen länger im Stadium der Entwicklung, die Verkalkung schreitet nur langsam fort, wodurch ein Zurückbleiben im Wachstum, die weichere Beschaffenheit der Knochen und die geringe Apposition periostaler Knochenschichten an der Fraktur bedingt sind.

Die Gesamtheit der Veränderungen an seinen Versuchstieren nach Ausrottung der Thymus will *Basch* keineswegs als rhachitische deuten. Er ist vielmehr geneigt, sie als Störungen in der Entwicklung des Knochensystems, speziell in der Verkalkung des Knochens anzusprechen, die mit dem Ausfall der Thymustätigkeit in ursächlichem Zusammenhang stehen. Wie die Tätigkeit des Thymus nur eine periodisch vorübergehende ist, ebenso sind es auch die durch die Exstirpation ausgelösten Veränderungen des Knochensystems. *Basch* glaubt, daß die mit der Exstirpation der Thymus im Zusammenhang stehende veränderte Ossifikation den Boden für rhachitische Veränderungen vorbereiten könne.

Basch hat sich auch bemüht, für die Veränderung der Knochen eine Erklärung aus dem Verhalten des Stoffwechsels ekthymierter Tiere zu gewinnen. Wie *C. Bracci* (1905) nachgewiesen hat, bedingt die Entfernung der Thymus beim Kaninchen einen Ca-Verlust der Knochen und anderer Gewebe. *Basch* untersuchte die Ausfuhr der Kalksalze im Harn und fand, daß bei möglichst gleichen Verhältnissen der Kalkzufuhr in einer achttägigen Versuchsperiode die thymuslosen Tiere mehr als das Doppelte an Kalk ausscheiden als die Kontrolltiere. Längere Zeit nach der Exstirpation verwischen sich dann diese Unterschiede.

Im Gegensatz hiezu fand *Sinnhuber* weder nach Exstirpation der Thymus, noch nach Fütterung mit Thymus ein Ansteigen der Kalkausscheidung im Harn und Kot. *Basch* erklärt die Verschiedenheit der Ergebnisse durch die Verschiedenheit der Anordnung der Versuche, indem das Kontrolltier *Sinnhuber*s erstens nicht vom selben Wurfe war und zweitens an einer schweren Ernährungsstörung mit auffallend hoher Kalkausscheidung litt.

Basch erwähnt schließlich auch einen Wurf von etwa einigen Wochen alten Hunden, bei welchen die Entwicklung der Knochen sich ganz proportional zur Größe der Thymus verhielt, während Schilddrüse und Hoden keine erheblichen Unterschiede erkennen ließen.

Wenn Reste der Thymus zurückgeblieben waren, war die Differenz in der Callusbildung in den Versuchen von *Basch* weniger ausgeprägt oder

fehlte vollständig. In einem solchen Falle sah er eine Hypertrophie des zurückgebliebenen Thymuslappens.

Auch *U. Soli* fand nach der Thymektomie bei jungen Kaninchen Veränderungen des Knochengerüstes, welche die langen Röhrenknochen der Extremitäten und die Rippen betrafen.

Sommer und *Floerken* berichteten (1908) in einer kurzen Mitteilung über Thymektomien und Thymustransplantationen an Hunden und Katzen. Die im Alter von 2 Monaten thymektomierten Tiere überlebten 6—7 Monate und waren von Kontrolltieren des gleichen Wurfes durch Plumpheit, unbeholfenen Gang und Rauhheit des Felles unterschieden. Röntgenbilder der langen Röhrenknochen zeigen, daß die Knochen viel kürzer und plumper sind als die der Kontrolltiere, während die Knochen der Tiere, denen eine Thymus implantiert wurde, ein verstärktes Längenwachstum aufweisen.

Ranzi und *Tandler* demonstrierten im Vorjahre thymektomierte Hunde, bei welchen die Exstirpation der Thymus mittelst medianer Spaltung des Sternums und zur Vermeidung des Pneumothorax in der *Sauerbruch*schen Unterdruckkammer vorgenommen wurde. $3^1/_2$ Monate nach der Thymusentfernung zeigte das thymektomierte Tier gegenüber dem aus demselben Wurf stammenden Kontrolltier ein geringeres Körpergewicht, auffallend weiche Knochen und einen eigentümlichen breitspurigen Gang, erhalten gebliebene Milchzähne. Eine Vergrößerung der Hoden konnte nicht beobachtet werden.

Thymusimplantationen bei jungen Hunden gaben den Autoren kein eindeutiges Resultat. Die subkutane Injektion eines aus der Thymus von Schafen hergestellten Extraktes, längere Zeit fortgesetzt, bewirkte beim Schafe ein Zurückbleiben im Wachstum und im Körpergewicht. *Ranzi* und *Tandler* geben an, daß Thymusextrakte am enukleierten Froschbulbus eine Pupillenerweiterung hervorrufen.

In bezug auf den Einfluß der Thymusexstirpation auf das Nervensystem stellte *Basch* (1908) fest, daß bei jungen Hunden die am Nervus medianus geprüfte galvanische Erregbarkeit des peripheren Nervensystems nach der Thymusexstirpation eine deutlich nachweisbare Steigerung erfährt. Während bei den Tieren vor der Exstirpation, beziehungsweise bei gleichaltrigen nicht operierten Kontrolltieren die Kathodenschließungszuckung bei 1—2 Milliampère, die Kathodenöffnungszuckung erst bei über 5 Milliampère eintritt, gleiten nach der Thymektomie die Werte für KÖZ. allmählich herab und erreichen in der dritten Woche den niedrigsten Stand von 3—4, selbst 1·5—2 Milliampère, auf welchem sie mehrere Wochen verweilen. In zwei Fällen konnte nach der Thymusexstirpation eine erhöhte Erregbarkeit der motorischen Punkte für die vordere Extremität an der Hirnrinde nachgewiesen werden.

Die nach Ausschaltung der Thymus auftretende elektrische Übererregbarkeit der Nerven war weniger intensiv als jene, welche durch totale Thyreoparathyreoidektomie hervorgerufen wird, dementsprechend geht auch nur eine geringere Anzahl, etwa ein Zehntel der thymektomierten Hunde, an Krämpfen zugrunde.

Lösliche Kalksalze, welche nach der von *Basch* bestätigten Angabe von *Sabatani* bei direkter Applikation die Erregbarkeit der Hirnrinde normaler Tiere herabsetzen, bewirken beim thymuslosen Tier subkutan inji-

ziert eine deutliche Verminderung der peripheren Übererregbarkeit und nach wiederholter Zufuhr kann sogar der normale Wert der KÖZ. wieder erreicht werden.

Die Injektion von Thymusextrakten soll bei normalen Tieren steigernd auf die Erregbarkeit der peripheren Nerven wirken, während beim thymuslosen Tier Thymusextrakt sowie Extrakte aus frischen Nebennieren die galvanische Erregbarkeit eher herabsetzen.

Nach *Basch* steht die Thymusdrüse physiologisch mit einer bestimmten Reaktion des motorischen Apparates gegen den elektrischen Strom in Verbindung. Mit Rücksicht auf die für die erste Lebenszeit geltende Funktion dieses Organes glaubt *Basch*, daß für die Ätiologie der Tetanie im Säuglingsalter nicht allein die Epithelkörperchen, sondern die ganze Gruppe der branchiogenen Organe, vor allem auch die Thymusdrüse als das auf allgemeine Störungen am empfindlichsten reagierende und naheliegendste Organ in Betracht kommen dürfte.

Seitdem wir wissen, daß in der Thymus vieler Säugetiere akzessorische Epithelkörperchen enthalten sind *(Pepere)*, dürfte aber die in den Versuchen von *Basch* nachgewiesene latente Tetanie mit großer Wahrscheinlichkeit als parathyreoprive zu betrachten sein, die mit dem Funktionsausfall der Thymus in keiner weiteren Beziehung steht.

Wirkung der Thymusextrakte.

Švehla fand (1896), daß der wässerige Extrakt der Thymus des Menschen und der verschiedenen Tiere (Schwein, Rind, Hund) bei Hunden intravenös injiziert Pulsbeschleunigung und Senkung des Blutdruckes hervorruft. Der Druckabfall ist der Ausdruck einer Schwächung beziehungsweise Lähmung der Vasokonstriktoren, während die Beschleunigung der Herzaktion durch den direkten Einfluß der Substanz auf den Herzmuskel und nicht auf die beschleunigenden Nerven des Herzens bedingt ist. Die nach größeren Dosen zuweilen eintretende Respirationslähmung und der Herzstillstand sind nur sekundäre Folgen der peripheren Vasomotorenlähmung.

Weiterhin zeigte *Svehla*, daß die Thymus des menschlichen Embryo jenen spezifisch wirksamen Stoff noch nicht enthält, der sich in der Thymus erst nach der Geburt bildet. Seine Wirksamkeit wird anscheinend je weiter von der Geburt desto stärker und noch im 40. Lebensjahre behält die menschliche Thymus ihre spezifische Wirkung. Der druckdepressorische Effekt und die Toxizität des Thymusextraktes konnten bei der Nachprüfung bestätigt werden *(Basch, Livon, Vincent* und *Sheen)*. Die letzteren Autoren bemerkten aber ausdrücklich, daß ähnlich wirkende Depressorsubstanzen auch aus vielen anderen Geweben extrahiert werden können. *Farini* und *Vidoni* berichten gleichfalls über die drucksenkende Wirkung der Thymusextrakte, doch fanden sie bei der künstlichen Durchströmung der hinteren Extremitäten mit Thymusextrakthältigem Blute keine Gefäßerweiterung, sondern nur eine Vasokonstriktion von kurzer Dauer. *R. Popper* erbrachte (1905) den Beweis, daß die nach intravenöser Injektion homologer Thymusextrakte eintretende tiefe Blutdrucksenkung, sowie der unter allgemeinen Erstickungskrämpfen einsetzende Herzstillstand nicht auf einer spezifischen Giftwirkung der Thymusextrakte auf die Zirkulationsorgane beruhen, son-

dern auf die allgemeine Eigenschaft von Gewebsextrakten, intravaskuläre Gerinnungen und auf diesem Wege Zirkulationsstörungen zu erzeugen, zurückzuführen sind. *Popper* fand bei den durch Thymusextrakte getöteten Kaninchen ausgebreitete Gerinnungen im Gefäßsystem und im Herzen, bei Hunden, die sich gewöhnlich nach der Extraktinjektion erholten, war die Thrombenbildung nur auf einzelne Gefäße beschränkt. Nach Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes mittelst Blutegelextrakt bleibt die toxische Wirkung der Thymusextrakte vollkommen aus und die Blutdrucksenkung ist erst bei Verwendung sehr großer Dosen in geringem Ausmaße nachweisbar.

Nachdem die Thymusextrakte auch nach dem Kochen wirksam bleiben, dürften sie nicht ein Ferment als wirksames Agens enthalten, sondern nur die Bildung eines koagulierenden Fermentes anregen.

Mors thymica und Status thymico-lymphaticus.

Die alten Ärzte bezeichneten den Laryngospasmus der Kinder als Asthma thymicum und sahen die Ursache plötzlicher Todesfälle im laryngospastischen Anfall in Veränderungen der Thymus. Durch die sorgfältigen Untersuchungen von *Friedleben* ist zwar der Nachweis erbracht worden, daß die Thymus „weder in ihrem normalen, noch in ihrem hypertrophischen Zustande den Laryngospasmus zu erzeugen vermag, daß es kein Asthma thymicum gibt“ und seine Ansicht fand auch zunächst fast allgemeine Zustimmung. Doch der Befund einer Thymushyperplasie konnte bei plötzlichen Todesfällen sehr häufig erhoben werden, so daß *Grawitz* (1888) die Anschauung vertrat, daß in solchen Todesfällen eine durch mechanische Kompression der Trachea bedingte Erstickung vorliege. Diese mechanische Theorie des Thymustodes wird auch heute noch für manche Fälle akzeptiert.

Eine andere Erklärung gab *Arnold Paltauf* (1889). Er betonte das Bestehen einer besonderen Konstitutionsanomalie, auf welche bereits *Rokitansky* in seinem Lehrbuche (1861) hingewiesen hat und definierte dieselbe mit folgenden Worten:

„Blässe der Haut, wohlentwickelter Panniculus adiposus, Hyperplasie der verschiedenen Teile des lymphatischen Apparates, der Lymphdrüsen des Halses, der Axilla, des Mesenteriums, die Follikeln des Nasenrachenraumes, der Darmwandungen, des Zungengrundes und der Milz stark vergrößert, die Thymus über mittelgroß. Diese Befunde führen uns dahin, einen allgemeinen krankhaften Zustand des Körpers anzunehmen, der durch die Bezeichnung lymphatische Konstitution am ehesten gekennzeichnet wird. Die hyperplastische und abnorm lang erhaltene Thymusdrüse ist nicht die Ursache des Todes, sondern nur ein Teilsymptom jener allgemeinen Ernährungsstörung, die des weiteren durch die Vergrößerung der Lymphdrüsen, Tonsillen usw. charakterisiert wird.“

Auf Grund seiner Versuche über die Wirkung von Thymusextrakten auf das Herz und Gefäße bezog dann *Švehla* die Mors thymica der Kinder auf die Wirkung der aus der hyperplastischen Thymus in vermehrter Menge in den Kreislauf gelangenden Substanz, auf eine Hyperthymisation.

Die Ansicht von *Švehla* erscheint aber durch den Nachweis, daß die Wirkung der Thymusextrakte keine spezifische ist, ihrer wichtigsten Stütze

beraubt. Allerdings hält noch in neuester Zeit *Hart* die Annahme einer Anhäufung toxischer Stoffwechselprodukte im Organismus infolge einer Thymushyperplasie für plausibel. Er fand nämlich, daß nach intraperitonealer Injektion einer steril verriebenen persistierenden Thymus Meerschweinchen eine Parese der hinteren Extremitäten zeigten, „die Herzaktion war gegen die Norm bedeutend beschleunigt, die Tiere saßen vorn steil auf, wie in Herzangst, im Sitzen wurden sie von einem plötzlichen in wenigen Augenblicken eintretenden Tode erreicht“. Bei der Sektion konnte außer einer Hyperämie normaler Befund an allen Organen erhoben werden, nur die Nebennieren erwiesen sich stark hyperämisch und zeigten einige Hämorrhagien. Eine steril verriebene Kalbsthymus intraperitoneal injiziert beeinträchtigte das Befinden der Kontrolltiere nicht.

Auf Veränderungen der Nebenniere beim plötzlichen Tode im Status thymicolymphaticus hat *Wiesel* auf Grund des Befundes einer Hypoplasie des chromaffinen Systems hingewiesen und meinte, daß bei solchen Individuen wegen der mangelhaften Lieferung des blutdrucksteigernden, das Herz und die Gefäße tonisierenden Sekretes des chromaffinen Systems schon geringe Noxen zu einer Gefäßlähmung und zum Herzstillstande führen können.

Aus den vorliegenden Erfahrungen geht hervor, daß plötzliche Todesfälle im laryngospastischen Anfalle bei Kindern und zuweilen auch bei Erwachsenen, insbesondere die Todesfälle beim Beginn von Chloroformnarkosen, häufig bei sonst negativem Sektionsbefund einen Status thymicolymphathicus zeigen. Nach den Ausführungen von *Richter* und den Untersuchungen von *v. Sury* dürfen allerdings die plötzlichen Todesfälle im Kindesalter nur mit großer Vorsicht als Mors thymica betrachtet werden. *Richter* weist insbesondere darauf hin, daß häufig in einer akuten kapillären Bronchitis, die unerkannt blieb, eine hinreichende Erklärung des plötzlichen Todes gegeben ist.

Die pathogenetische Bedeutung der Thymus für solche Fälle und das Zustandekommen der Mors thymica ist bisher noch nach keiner Richtung aufgeklärt. Ebensowenig klargelegt ist bisher die Rolle der Thymus im Gesamtbilde des sogenannten Status thymicolymphaticus.

Neuestens faßt *Bartel* den Status thymicolymphaticus als ein Teilsymptom einer mehr oder minder allgemeinen hypoplastischen Konstitution auf. Er berichtet über den Obduktionsbefund von über 100 derartigen Fällen. Es handelte sich um Individuen mit gut entwickeltem Fettpolster, von häufig das Mittelmaß für das Alter und Geschlecht übertreffender Körperlänge, welche ausgesprochene Schwellungen und Hyperplasien der Lymphdrüsen und der lymphatischen Schleimhauteinlagerungen (Tonsillen, Lymphfollikeln der Zunge, des Magens und Darmes), der Follikeln der Milz, häufig rotes Knochenmark, sowie mit wenigen Ausnahmen eine stark vergrößerte Thymus aufwiesen. Das Mittelgewicht der Thymus übertrifft die von *Paltauf*, *Mettenheimer* gegebenen Mittelzahlen (für das Alter von 15 bis 25 Jahren 22·1 *g*, für das Alter von 25 bis 35 Jahren 3·1 *g*) sehr erheblich. Gegenüber den Zahlen von *Hammar*, der auffallend hohe Thymusgewichte angibt, war die Differenz gering. Daneben konnte eine angeborene Enge der Aorta und der peripheren Gefäße, auffallende Kleinheit des Herzens, relativ großes Gehirn (Hypertrophia cerebri), kolloide Entartung der Schilddrüse und zarter Knochenbau beobachtet

werden. Zum Gesamtbilde dieser hypoplastischen Konstitution gehört auch die Hypoplasie des Genitales, mangelhafte Crines, enge Vagina mit infantilem Uterus und meist übermäßig großen, glatten Ovarien, Menstruations- und häufig Graviditätsanomalien beim Weibe, mangelhafte Crines und Kleinheit der äußeren Geschlechtsteile beim Manne.

Hedinger konnte unter 15 Fällen von Morbus Addisonii 7 mit sehr stark ausgesprochenen, 5 mit geringgradigen und 3 mit unsicher ausgesprochenem Status thymicolymphaticus verzeichnen.

Die pathologische Bedeutung der im Status thymicolymphaticus vorliegenden Konstitutionsanomalien zeigt sich zunächst in der größeren Empfindlichkeit solcher Individuen gegenüber Schädigungen allerlei Art *(Laub).* Die größere Vulnerabilität gelangt schon darin zum Ausdruck, daß die größere Hälfte der Hypoplastischen in einer frühzeitigen Altersperiode (14. bis 25. Lebensjahr) zumeist an Infektionskrankheiten, namentlich an Tuberkulose, dann weiters an Nephritis, Eklampsie, Diabetes zugrunde geht oder häufig durch Selbstmord ihrem Leben ein Ende macht *(Bartel).*

In diesem Körperzustande haben schon die älteren Ärzte eine Anlage oder Disposition zu gewissen Infektionskrankheiten insbesondere zur Tuberkulose erblickt. Auch neue Untersucher *(Kundrat, Ort, Bartel)* äußern sich in ähnlichem Sinne.

Die Nebennierensysteme.

Geschichte.

Die Nebennieren sind als besondere Organe zum ersten Male aus der Beschreibung des großen Anatomen der Renaissance, *Bartholomäus Eustachius Sanctoseverinatus,* im Jahre 1563 bekannt geworden. Die von Manchen vertretene Meinung, daß diese Organe schon an verschiedenen Stellen in der Bibel erwähnt werden, beruht, wie *Blanchard* nachgewiesen hat, auf irrtümlicher Deutung von Textstellen, in welchen Übersetzungsfehler der Vulgata vorliegen.

Die nach mancher Richtung besonderes Interesse darbietende historische Entwicklung der Kenntnisse über die Nebennieren soll hier nicht näher erörtert werden. Ich verweise auf die ausführliche Darstellung, welche ich an einem anderen Orte gegeben habe. Nur folgende Daten wären in Kürze zu erwähnen.

Obwohl sich nach *Eustach* bald eine Reihe von Autoren in eingehenden Studien mit der Anatomie und der funktionellen Bedeutung der Nebennieren beschäftigt haben, werden diese Organe auffallenderweise in vielen anatomischen und medizinischen Werken des 17. und 18. Jahrhunderts (beispielsweise von *Vesalius, Fallopius, Fabricius* ab *Aquapendente* und *van Swieten*) mit keinem Worte erwähnt.

Im Jahre 1716 stellte die Académie des Sciences de Bordeaux die Preisfrage: „Quel est l'usage des glandes surrénales?“ Preisrichter war damals der 29jährige *Montesquieu.* Er konnte den Preis Niemandem zuerkennen und schloß sein Urteil nach einer ausführlichen Darlegung der vorgebrachten, mannigfachen und zuweilen recht sonderbaren Meinungen über die Funktion der Nebennieren mit den Worten: „Le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire.“

Dieser glückliche Zufall ließ noch sehr lange auf sich warten. Denn als *Caillau* im Jahre 1819 das Referat von *Montesquieu* zur allgemeinen Kenntnis brachte und bei dieser Gelegenheit auch die Arbeiten des letzten Jahrhunderts Revue passieren ließ, mußte er noch offen erklären: „Les anatomistes n'ont pas pu découvrir l'usage des glandes surrénales ..... Nous ne sommes pas plus avancés aujourd'hui sur les glandes dont il est question, que du temps du fameux Eustache, qu'en parle le premier.“

Dieser Ansicht können wir allerdings nur insoferne zustimmen, als sie sich auf die noch nicht zeitgemäße Frage der Funktion der Neben-

nieren bezieht. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß in der Anatomie dieser Organe das 18. Jahrhundert viele neue Erkenntnisse, vor allem die exakte anatomische Beschreibung der menschlichen Nebenniere von *J. B. Winslow* (1752) brachte. Im Beginne des 19. Jahrhunderts erschienen die überaus bedeutsamen vergleichend-anatomischen Untersuchungen von *J. F. Meckel* (1806).

Die folgenden 50 Jahre lieferten in morphologischer Richtung manches bemerkenswerte Resultat. Im Jahre 1846 gab *A. Ecker* eine genaue Beschreibung des feineren Baues der Nebennieren aller Tierklassen unter Zuhilfenahme der mikroskopischen Untersuchungsmethode. Eine besondere Wichtigkeit erlangten für die spätere Ausbildung der Kenntnisse die vergleichend-morphologischen Befunde und Ansichten von *Leydig* (1851—1853) und die grundlegende Darstellung der histologischen Struktur der Nebennieren von *A. Koelliker* (1854).

Das Jahr 1855 bezeichnete einen Wendepunkt und den Beginn einer neuen Ära in der Erforschung der Nebennieren. Was bis dahin zutage gefördert wurde, bildet nur den geschichtlichen Unterbau für das große und weit verzweigte wissenschaftliche Gebäude, das seither und zum Teil schon in der lebendigen Gegenwart entstanden ist, nach mancher Richtung allerdings noch seiner Vollendung harrt. Zu jener Zeit war auf Grund der Arbeiten von fast drei Jahrhunderten die Kenntnis der Nebennieren vom makroskopisch-anatomischen Gesichtspunkte so gut wie abgeschlossen und zum Bestandteil des allgemeinen anatomischen Wissensschatzes geworden; einige wenige embryologische, teratologische und pathologisch-anatomische Befunde lagen bereits vor; dank der eifrigen Bemühungen der letzten 50 Jahre sind eine Reihe von wichtigen vergleichend-anatomischen Daten über dieses Organ gesammelt worden und endlich war auch der feinere Bau so weit bekannt, als es den damaligen Hilfsmitteln entsprechend möglich war. Nur die Physiologie der Nebennieren als Erfahrungswissenschaft fehlte noch vollständig. Über die funktionelle Bedeutung äußerten sich zwar sowohl die älteren Autoren in zumeist vagen und unbegründeten Hypothesen, als auch die neueren Forscher auf Grund ihrer vergleichend-anatomischen und histologischen Befunde, wobei die letzteren zu mehr oder weniger gut fundierten Vermutungen gelangt sind, doch war keine einzige, durch die Beobachtung oder das Experiment ermittelte Tatsache gefunden worden, welche über die Funktion dieser Organe nach irgend einer Richtung bestimmte Auskunft geben konnte.

Nun erschien im Jahre 1855 die Mitteilung von *Thomas Addison:* „On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules London 1855." Hier war ein am Menschen beobachtetes Krankheitsbild auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde mit der Zerstörung der Nebennieren in Zusammenhang gebracht worden.

Addison beschrieb die später nach ihm benannte Krankheit als eine idiopathische Anämie, welche mit großer Adynamie und Apathie, mit Störungen von Seite des Digestionstraktus und des Nervensystems, sowie mit einer bronzefarbigen Pigmentierung der Haut und Schleimhäute einhergeht und nach chronischem Verlaufe unter dem Bilde fortschreitende Kachexie, oftmals unter stürmischen Erschei-

nungen, wie unstillbaren Diarrhöen, Koma und Konvulsionen zum Tode führt. Nachdem er in allen zur Sektion gelangten Fällen eine schwere, zumeist tuberkulöse Erkrankung der Nebennieren vorfand, betrachtete *Addison* selbst den Wegfall der Nebennieren als Ursache der Krankheit und des Todes. In *Addisons* Beobachtungen lag die erste Erfahrungstatsache auf dem Gebiete der Physiologie der Nebennieren, der Nachweis der Lebenswichtigkeit dieser Organe vor und zugleich waren einige Anhaltspunkte für ihren Funktionsmodus gegeben.

Die neue Entdeckung gab zunächst die Anregung zu Untersuchungen, welche zum ersten Male eine physiologische Methode: das Experiment am lebenden Tiere auf diesem Gebiete in Anwendung brachten. Der schon einigemal, so von *Ecker, Meckel* geplante, aber bis dahin noch nie ausgeführte Versuch, die Exstirpation der Nebennieren bei Tieren, sollte über ihre Funktion Aufschluß geben. Es sollte festgestellt werden, ob das von *Addison* beim Menschen beschriebene Krankheitsbild durch die experimentelle Zerstörung der Nebennieren auch bei Tieren hervorgerufen werden könne. Diese Erwartung ging allerdings nicht in Erfüllung. Während eine große Anzahl von klinisch-kasuistischen Mitteilungen über die *Addison*sche Krankheit fast durchwegs die Koinzidenz des klassischen Symptomenkomplexes der Pigmentablagerung in der Haut, der Muskelschwäche, der gastrointestinalen Erscheinungen und der Anämie mit einer Erkrankung der Nebennieren beim Menschen bestätigte, ist es im Experiment nicht gelungen, bei Tieren ein ähnliches Symptomenbild zu erzeugen. Die experimentelle Forschung mußte sich mit dem bescheideneren Ergebnisse begnügen, daß sie auf die Frage, ob die Tiere die Exstirpation der Nebennieren überleben können, oder mit anderen Worten, ob die Nebennieren lebenswichtige Organe sind oder nicht, eine klare Antwort erhielt.

Die ersten Berichte über solche Versuche kamen schon im Jahre 1856, sie brachten jedoch keine eindeutige Auskunft, führten vielmehr zu einer lebhaften Diskussion, die auf zahlreiche experimentelle Untersuchungen gestützt, bis zur Mitte der sechziger Jahre anhielt und die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebennieren zunächst im verneinenden Sinne zu beantworten schien.

Das Interesse der Physiologie für diese Organe war aber geweckt und so ist das Thema: Nebenniere nicht mehr vom wissenschaftlichen Schauplatze verschwunden.

Durch die neu entstandene Lehre von der inneren Sekretion, insbesondere aber durch die Entdeckung der eigenartigen physiologischen Wirkung wässeriger Extrakte der Nebennieren ist das Studium dieser Organe mächtig angeregt worden und steht heute noch im Mittelpunkte des Interesses.

Die seit dem Jahre 1896 von einer Reihe von Autoren *(Brauer, Diamare, Fusari, Giacomini, Grynfellt, Kohn, Kose, Pettit, Poll, Soulié, Srdinko, Vincent, Wiesel)* durchgeführte Neubearbeitung der Nebennierenfrage von vergleichend-morphologischen und genetischen Gesichtspunkten war in erster Linie bestimmend für die Entwicklung der physiologischen Anschauungen.

Vergleichende Morphologie und Entwicklungsgeschichte.

Die vergleichend-anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen über die Nebenniere führten zu einer völligen Umgestaltung der älteren Lehren und schufen eine neue Basis für die Physiologie. Ihre Ergebnisse sollen hier in Kürze dargestellt werden.

Die Nebennieren sind weder morphologisch und genetisch, noch physiologisch und pathologisch einheitliche Organe, sondern sind aus der Vereinigung von **zwei** verschiedenen, voneinander unabhängigen **Organsystemen** hervorgegangen, welche sich aber nicht in ihrer Gesamtheit, sondern nur mit verschieden großen Anteilen an der Bildung der komplexen Nebenniere beteiligen.

Nur die ausschließlich anatomische Betrachtungsweise, die sich in erster Reihe auf die Nebenniere des Menschen erstreckte und höchstens noch die gleichen Organe der höheren Wirbeltiere zum Vergleiche heranzog, durfte mit Berechtigung von den Nebennieren als einheitlichen, zu den Nieren in topographischen Beziehungen stehenden, abgeschlossenen Organen sprechen. Daß diese anatomischen Anschauungen die Grundlage für die Physiologie und Pathologie gebildet haben und zum Teile noch immer bilden, ist zwar durchaus verständlich, doch sicherlich eine der wichtigsten Ursachen der in diesen Gebieten noch vielfach herrschenden Unklarheiten.

Selbst diese anatomische Darstellung der einheitlichen Nebenniere mußte schon frühzeitig, den neuentdeckten Tatsachen Rechnung tragend dahin ergänzt werden, daß neben den **Hauptorganen** oft noch teils mit diesen zusammenhängende, teils isolierte Gebilde vorkommen, welche man als **akzessorische Nebennieren** zu betrachten hat. Wenn auch diese Körperchen in bezug auf ihr Vorkommen, ihren Sitz und Bau die größte Variabilität aufweisen, so mußte man sie doch als ungemein häufige, geradezu als typische Bildungen anerkennen. Daß ihre Existenz so oft vergessen, ihre physiologische Bedeutung aber kaum gebührend gewürdigt wurde, hatte manche Verzögerung in der richtigen Erkenntnis zur Folge.

Erlitt der einheitliche Nebennierenbegriff auf diese Weise schon anatomisch einen Durchbruch, so war er bei genügender Berücksichtigung des Baues dieser Organe von vornherein unbegründet. Der Durchschnitt der Nebennieren zeigt nämlich schon makroskopisch zwei ziemlich scharf abgegrenzte, in Farbe und Konsistenz völlig differente Anteile. Dieser leicht kenntlichen und auch frühzeitig erkannten strukturellen Zweigliederung wurde durch die Bezeichnungen **Rinde** und **Mark** Rechnung getragen. Diesen Namen kommt aber nicht nur eine topographische, sondern eine ungleich wichtigere histologische Bedeutung zu. Die mikroskopische Untersuchung des feineren Baues lehrt überzeugend, daß Rinde und Mark der Nebenniere zwei verschiedene Gewebsformationen darstellen.

Die **Nebennierenrinde** setzt sich aus Strängen und Balken von Zellen zusammen, welche mit stark glänzenden, teilweise doppelbrechenden Körnchen mehr oder weniger erfüllt sind. Diese Körnchen sind durch ihre charakteristischen Reaktionen — sie färben sich durch Anilinfettfarbstoffe (Alkanna, Sudan III, Scharlach R.) intensiv, schwärzen sich durch osmiumhältige Flüssigkeiten und lösen sich noch leichter als Fette in fettlösenden Mitteln (Chloroform, Xylol, ätherische

Öle) — als fetthältig oder dem Lezithin nahestehend erkannt und als lipoide Körnchen bezeichnet worden.

Das **Nebennierenmark** besteht aus einem gefäß- und nervenreichen Gewebe von rundlichen Zellballen oder Strängen, dessen Zellen eine spezifische Affinität zu Chromsalzen besitzen. Der sonst leicht vergängliche Inhalt dieser Zellen bleibt, wie *Henle* (1865) nachgewiesen hat, in Chromsäure und Lösungen von chromsauren Salzen gut erhalten und nimmt eine hellgelbe bis dunkelbraune Färbung an. Das feinkörnige Zellprotoplasma zeigt im übrigen eine große Verwandtschaft zu Kernfarbstoffen (Karmin, Hämatoxylin, Saffranin) und färbt sich mit Eisenchlorid schwarzgrün.

Die anatomisch einheitliche Nebenniere zeigt somit histologisch eine in eigenartiger Anordnung vollzogene Vereinigung von zwei Geweben, von welchen das eine durch die lipoiden Einschlüsse, das andere durch die Chromaffinität seiner Zellen charakterisiert ist.

Diese Beschreibung reicht aber auch nicht mehr hin, wenn wir **vergleichend-anatomisch** die homologen Organe der verschiedenen Tierklassen in den Kreis unserer Betrachtung ziehen. Nur bei höheren Wirbeltieren sind solche wohlabgegrenzte paarige Organe anzutreffen, welche nach ihrer Lage und zum Teil auch nach ihrem Baue als Nebennieren angesprochen werden können. Sie zeigen die Zusammensetzung aus den zwei charakteristischen Gewebstypen, doch vermissen wir schon bei den Vögeln die topographische Anordnung als Rinde und Mark. Es ist vielmehr eine innige Durchwachsung von zwei Zellstrangnetzen vorhanden, von welchen das eine, das System der Hauptstränge, in seinen histologischen Merkmalen der Rindensubstanz, das andere, das System der Intermediärstränge, dem chromaffinen Markgewebe entspricht. Bei den Reptilien liegen die Verhältnisse im wesentlichen gleich, doch ist es bemerkenswert, daß hier das mit lipoiden Zellkörnchen erfüllte Gewebe stark prävaliert und daß nur bei den Hydrosauriern und Cheloniern (Krokodilen und Schildkröten) eine Durchflechtung dieser sog. Rindenstränge mit schmalen Marksträngen statthat, während bei den Lepidosauriern (Eidechsen und Schlangen) nur vereinzelte Ballen von Marksubstanz in die Rinde ventralwärts versprengt sind und der größte Teil des chromaffinen Gewebes der Rindensubstanz dorsalwärts anliegt.

Diese wenigstens anatomisch abgeschlossene Nebenniere der Amnioten fehlt bei den Anamniern und sie erscheint hier in eine Reihe teils noch zusammenhängender, teils ganz selbständiger Körperchen aufgelöst. Bei den Amphibien ist gewissermaßen der Übergang zwischen höheren und niederen Wirbeltieren repräsentiert.

Die ventral und median von der Niere gelegenen, die Nebennieren darstellenden gelben Körperchen sind bei den Anuren noch zu einer dünnen Platte verschmolzen, bei den Gymnophionen wenigstens am Kopfende zu einer größeren Masse vereinigt und nur in der distalen Hälfte in einzelne Stücke zerteilt, bei den Urodelen endlich in zahlreiche, der Niere in ihrer ganzen Länge anliegende Inselchen zerfallen. Histologisch zeigen diese Organe der Amphibien ihre Zugehörigkeit zu den Nebennieren der Amnioten insoferne, als sie neben überwiegend großen Anteilen an Zellsträngen mit lipoiden Einschlüssen auch chromaffines Gewebe in Form vereinzelter Zellgruppen

und -haufen, bei den Anuren als ein zusammenhängendes Netz von Intermediärsträngen aufweisen.

Bei allen tiefer als die Lurche stehenden Wirbeltieren mit Ausnahme des Amphioxus, bei dem der Nachweis von irgend welchen Zellgruppen vom Baue der Nebennierenelemente bisher nicht geliefert werden konnte, sind an Stelle der Nebennieren zwei örtlich vollkommen getrennte Systeme von Körperchen vorhanden.[1])

Das eine System umfaßt die Gesamtheit der bei den Selachiern unter dem Namen der **Interrenalkörper** beschriebenen, zwischen den hinteren Nierenenden gelegenen Gebilde, bei den Teleostiern die sog. **Stanniusschen Körperchen,** bei den Ganoiden die gleichfalls von *Stannius* beschriebenen, in der ganzen Substanz der Niere zerstreut liegenden Körperchen, bei den Cyclostomen endlich eine Reihe von kleinen, der Wand der hinteren Kardinalvenen anliegender Gebilde, welche von der Kopfnierengegend bis zum Schwanze reichen. Alle diese Körperchen bestehen histologisch ausschließlich aus bläschen- oder röhrenförmig angeordneten Zellen mit fettähnlichen Körnchen, sind also der Nebennierenrinde entsprechend gebaut.

Das zweite aus chromaffinem Gewebe bestehende System wird durch jene, den sympathischen Grenzstrangganglien angeschlossenen, im kaudalen Rumpfteil dorsal von den Nieren liegenden paarigen Körpern gebildet, welche bei den Selachiern den Namen der **Suprarenalorgane** führen. Nachdem diese Bezeichnung zu Verwechslungen mit den Nebennieren — Suprarenal bodies der Engländer — der höheren Wirbeltiere Veranlassung geben kann, werden sie richtiger nach ihrem histologischen Merkmale „chromaffine oder phäochrome Körper" oder ihrer funktionellen Bedeutung entsprechend **„Adrenalorgane"** benannt.[2]) Bei den Teleostiern und Ganoiden sind solche Adrenalkörper in der Wand der Kardinalvenen nachzuweisen. Bei den Cyclostomen erstreckt sich das Adrenalsystem von der Gegend des zweiten Kiemenpaares bis zum Schwanze in Form von Streifen, die sich zwischen Aorta und Kardinalvenen einlagern und in innige Beziehungen zu den Blutgefäßen stehen.

Die vergleichende Anatomie beweist somit, daß jene zwei Grundgewebe, welche in der Nebenniere der Säuger als Rinde und Mark unterschieden werden können, bei allen Wirbeltieren anzutreffen, daher als **allgemeiner Bestandteil des Vertebratenleibes** aufzufassen sind. Bei den Fischen sind die beiden Gewebstypen als zwei ver-

---

[1]) Die Frage, ob auch wirbellose Tiere Äquivalente der Nebennieren besitzen, ist schon von *Leydig* aufgeworfen worden. Er betrachtete eigentümliche Zellen mit gelbkörnigem Inhalt an den Nervenfasern und Ganglien von Paludina, Pontobdella und Mermis als Analoga der Nebennieren. *Poll* und *Sommer* konnten im Zentralnervensystem des Blutegels und neuestens *Poll* im Bauchmarkganglion von Hirudo, Aulastoma, Placobdella und Nephelis chrombraune Zellen nachweisen. Ich konnte feststellen, daß Extrakte der Bauchmarkganglien von Hirudo medicinalis und Lumbricus terrestris einen mit Hilfe von biologischen Methoden nachweisbaren Gehalt an Adrenalin besitzen.

[2]) Während die Benennungen chromophiles *(Stilling)*, chromaffines *(Kohn)*, phäochromes oder chrombraunes Gewebe *(Poll)* nur ein besonderes histologisches Charakteristikon betont, der von *Kohn* vorgeschlagene Ausdruck „Paraganglien" der Genese Rechnung trägt, entspricht die Bezeichnung „Adrenalsystem", soferne sie nicht im topographischen Sinne, sondern als Abkürzung für „adrenalinbildende Organe" betrachtet wird, der funktionellen Bedeutung dieser Organe. Die chrombraunen Zellen werden von *Bonnamour* sehr treffend als „cellules adrénalogènes" bezeichnet.

schiedene Organsysteme, das **Interrenal-** und **Adrenalsystem,** räumlich vollkommen getrennt. Das erstere umfaßt alle Gebilde, welche der Nebennierenrinde entsprechend aus Zellen mit lipoiden Einschlüssen aufgebaut sind, das zweite begreift jene Gewebe, deren Zellen ebenso wie die des Nebennierenmarkes durch ihre Chromaffinität charakterisiert sind.

Diese beiden allgemeinen Systeme haben aber bei den höheren Wirbeltieren einerseits ihre Selbständigkeit in verschieden großem Ausmaße eingebüßt, andrerseits eine allmählich zunehmende räumliche Reduktion erfahren. Schon bei den Amphibien findet eine partielle Aneinanderlagerung beider Systeme statt, wobei ein Teil des Adrenalsystems in Form von einzelnen, mit dem Sympathicus in Verbindung stehenden Zellnestern seine Unabhängigkeit bewahrt. Bei den Reptilien und Vögeln wird die Verbindung eine innigere, doch findet man auch hier selbständige Anteile des Adrenalsystems als chromaffine Körperchen im ganzen Sympathicus, bei den Reptilien überdies längs der großen Bauchgefäße. Bei den Säugern endlich ist eine völlige Vereinigung erfolgt in der eigenartigen topographischen Anordnung, daß ein dem Adrenalsystem angehöriges Gewebe als Mark von einem Interrenalgewebe als Rinde umschlossen wird. Aber auch hier findet sich noch ein beträchtlicher **Abschnitt des Adrenalsystems als selbständige Formation** längs des ganzen sympathischen Nervensystems verstreut teils in Form von vereinzelten phäochromen Zellen und von kleineren oder größeren chromaffinen Körpern, teils in ansehnlicher Dimension und regelmäßig an der Gabelung der Karotis als Karotisdrüse, an der Teilungsstelle der Bauchaorta als die *Zuckerkandl*schen Nebenorgane des Sympathicus.

Andrerseits sind die meisten sog. akzessorischen Nebennieren ihrem histologischen Baue nach als **freie Anteile des Interrenalsystems** zu betrachten und richtiger als Beizwischennieren (akzessorische Interrenalkörper) zu bezeichnen. Solche finden sich erstens in der Nähe der Nebenniere, zweitens in die Niere versprengt und drittens im ganzen Retroperitonealraume bis ins kleine Becken hinab, beim Weibe hauptsächlich im Ligamentum latum, beim männlichen Geschlecht im Bereiche des Samenstranges und am Hoden.

Vergleichend-anatomisch kann somit von einer einheitlichen Nebenniere nur bei den höheren Wirbeltieren gesprochen werden und auch hier sind es nur gewisse, in den einzelnen Klassen verschieden große Teile der beiden Systeme, welche sich an der Bildung eines anscheinend einheitlichen Organes beteiligen. Rinde und Mark sind die bei den Säugern zur Nebenniere vereinigten Abschnitte des Interrenal- und Adrenalsystems. Die Bezeichnungen Rinde und Mark passen in topographischem Sinne eigentlich nur für die Verhältnisse bei den Säugetieren, bei den Vögeln und Reptilien werden Haupt- und Intermediärstränge unterschieden, bei den Lepidosauriern und Amphibien liegt ein Teil der „Marksubstanz“ nicht im Innern, sondern an der Oberfläche der „Rinde“. Rinden- und Marksubstanz als histologische Begriffe sind gleichbedeutend mit den durch bestimmte Merkmale gekennzeichneten Interrenal- und Adrenalgeweben, können aber als Teile niemals die ganzen Systeme bezeichnen.

Was so die vergleichend-anatomische und histologische Forschung lehrte, nämlich die Existenz von zwei in ihrem Baue differenten und selb-

ständigen Systemen im Wirbeltierleibe, aus welchen durch Vereinigung gewisser Anteile die Nebennieren der höheren Tiere bestehen, wird durch die **vergleichende Entwicklungsgeschichte** genetisch klargelegt und als unzweifelhaft erwiesen. In allen Wirbeltierklassen entstehen während der Organogenese aus zwei differenten Anlagen, aus zwei verschiedenen Keimbezirken zwei voneinander unabhängige, autonome Organsysteme, die Interrenal- und Adrenalorgane, die nach ihrer weiteren geweblichen Ausgestaltung entweder ihre Selbständigkeit in der ursprünglichen räumlichen Ausdehnung dauernd weiter bewahren, wie bei den Cyclostomen und Fischen, oder doch in einem Anteile beibehalten. Ein großer Abschnitt beider Systeme kommt im weiteren Verlaufe der Histogenese durch mannigfache Umgestaltungen zur Vereinigung teils in Form einer Reihe von Körperchen, wie bei den Amphibien, teils als ein in sich abgeschlossenes Organ, wie die Nebenniere der Amnioten.

Das Interrenalsystem ist ein direkter Abkömmling des **Mesoderms,** und zwar entwickelt es sich aus dem ventralen Teile, der als epithelialer Belag das Seitenplattencölom auskleidet im Bereiche der s. g. Zwischennierenzone. Hier bilden sich ungefähr zur Zeit des ersten Auftretens der Keimorgane an zircumskripten Stellen auf dem Wege der mitotischen Zellwucherung Verdickungen des Peritonealepithels in Form von Knospen, deren Zellen schon frühzeitig ein charakteristisches Ansehen erlangen. Später erfolgt eine Lostrennung dieser Knospen vom Mutterboden, so daß die Interrenalorgane als eine Reihe von Zellhaufen frei im Stützgewebe liegen und durch ihre Lageveränderung neue topographische Beziehungen zu den umgebenden Organen gewinnen. Gleichzeitig treten bei andauerndem Wachstum auch Rückbildungs- und Verschmelzungsvorgänge ein, welche einerseits zu einer Verkürzung des ursprünglich auf relativ weite Strecken des Embryonalleibes sich erstreckenden Systems, andrerseits zu der teilweisen oder vollkommenen Aufhebung der primären Diskontinuität desselben führen. Auf diese Weise können durch starkes Wachstum und Verschmelzung einzelner Knospen Hauptkörper, durch fehlende Rückbildung einzelne Nebenkörper primär entstehen. Solche Nebenkörperchen können sich überdies noch später sekundär durch Abspaltung aus dem Hauptkörper bilden.

Nach der weiteren histologischen und zytologischen Differenzierung der embryonalen Zellen des Zwischennierensystems zur spezifischen Struktur verharrt das Interrenalsystem in diesem Zustand der Selbständigkeit bei den Cyclostomen und Fischen.

Das **Adrenalsystem** ist ein Derivat des **Ektoderms,** denn es entstammt in seiner Anlage gemeinsam mit dem Sympathicus und entwickelt sich als ein Abschnitt desselben. Im Verlaufe der Histogenese der sympathischen Ganglien gehen aus der scheinbar einheitlichen indifferenten Anlage der Primitivganglien zweierlei Zellformen hervor, einerseits die Vorform der sympathischen Nervenzellen, andrerseits spezifische Elemente von eigenartigem Charakter, die ersten chromaffinen Zellen (Phäochromoblasten). Diese erscheinen bald vereinzelt, bald in kleineren oder größeren Gruppen ohne Abgrenzung inmitten des typischen nervösen Gewebes. Die einheitliche Anlage kann aber auch eine Zweiteilung erfahren, so daß das chromaffine Gewebe innerhalb oder neben einem sympathischen Ganglion liegt und zuweilen

von diesem durch eine eigene Bindegewebshülle deutlich abgegrenzt ist. Auf dieser Entwicklungsstufe verbleiben die Bestandteile des Adrenalsystems bei den Selachiern als sog. Suprarenalkörper. Endlich kann auch eine vollkommene räumliche Trennung vom Sympathicus eintreten, wobei die chromaffinen Körperchen als selbständige Gebilde ihre genetischen Beziehungen zum Sympathicus nur sehr undeutlich mehr erkennen lassen. Bei den Amphibien und Amnioten sind alle drei Sonderungsarten nebeneinander anzutreffen. Das Adrenalinsystem besteht hier aus Einlagerungen von chromaffinem Gewebe in die sympathischen Ganglien und Geflechte, aus Anlagerungen chromaffiner Körper an den Sympathicus und auch aus relativ autonomen Gebilden wie die sog. Nebenorgane. Die geringe Neigung zur Selbständigkeit, welche die Organe des Adrenalsystems im allgemeinen auszeichnet, findet auch darin ihren Ausdruck, daß sich Teile desselben bereits in einer frühen Phase der Entwicklung anderen heterogenen Geweben, wie der Karotisdrüse und der einheitlichen oder diskontinuierlichen Zwischenniere, anlagern.

Die Entstehung der Nebenniere ist nur ein späterer Abschnitt der Entwicklungsgeschichte beider Systeme, der letzte genetische Vorgang, bei welchem eine **Vereinigung von Interrenal- und Adrenalgewebe** stattfindet. Es tritt dies zum erstenmal bei den Amphibien in der Form in Erscheinung, daß von den sympathischen Ganglien losgelöste Gruppen von eigenartigen Zellen entlang der Wand der Aorta ventral und medianwärts wandern und die zu dieser Zeit bereits fertig gebildeten und bestimmt konfigurierten Interrenalkörperchen erreichen, sich diesen nur anlagern, wie bei den Gymnophionen oder sie auch teilweise oder ganz durchwachsen, wie bei den Urodelen und Anuren. Hier kommt also nicht eine Nebenniere, sondern eine Reihe von Nebennierenkörperchen zustande.

Bei den Reptilien und Vögeln ist der Entwicklungsgang ein völlig analoger. Zu der anfangs aus einzelnen Knötchen bestehenden, später zu einem abgeschlossenen Organ umgestalteten Zwischenniere gesellen sich sympathische Elemente, während der weiteren histogenetischen Ausbildung wird diese Verbindung eine innigere. Die Zwischenniere geht nahezu völlig in der Bildung der Nebenniere auf, denn die bei diesen Tieren selten vorkommenden akzessorischen Interrenalkörper können auch durch sekundäre Abtrennung vom Hauptorgan entstanden sein.

Bei den Säugern gelangen zu der Zeit, wenn die schärfere Abgrenzung und histologische Differenzierung der Zwischennieren eingetreten ist, beim menschlichen Embryo etwa in der fünften Woche, zu den Zellsträngen der Zwischennieren noch indifferente sympathische Elemente von der Hauptmasse der embryonalen Bauchgeflechte. Diese Zellen durchbrechen die Kapsel von der medialen Seite und wandern zwischen die Ballen und Stränge des Interrenalgewebes ein, behalten aber noch ihren geweblichen Zusammenhang mit dem Bauchsympathicus bei. Während in der außerhalb liegenden Masse sehr bald eine Differenzierung von Nervenzellen und chromaffinen Zellen bemerkbar ist, verharren die eingewanderten Zellen noch lange auf dem Urzustande. Durch die während des ganzen Embryonallebens fortdauernde Einwanderung wird das Interrenalgewebe derart von sympathischen Elementen durchsetzt, daß das Bild der Vogelnebenniere entsteht. Erst später, wenn die histologische

Tabelle A. **Übersicht der Nebennierensysteme.**

Tierklasse	Interrenalsystem: Embryonale Zwischenniere	Interrenalsystem: Bleibendes Interrenalgewebe	Adrenalsystem
Wirbellose Tiere (Annelides)			Chrombraune Zellen in den Bauchmarkganglien *(Poll* und *Sommer)*. Adrenalingehalt chem. u. physiolog. nachweisbar *(Biedl)*.
Wirbeltiere. Acrania (Amphioxus)	Nicht nachgewiesen		Nicht nachgewiesen
Anamnier: Cyclostomata (Rundmäuler)	Petromyzonlarven von 21—24 Tagen *(Poll)*: Zwischennierenknospen in der Vornierengegend vom Glomus an kaudalwärts bis zum Ende des Pronephros.	Eine Reihe von Interrenalkörperchen von der Kopfnierengegend bis zur Schwanzregion in der Wand der hinteren Kardinalvene *(Giacomini)*. Bei Bdellostoma kein Interrenalgewebe.	Eine Reihe von chrombraunen Körperchen vom 2. Kiemenpaar bis zum Schwanze entlang der Aorta und ihrer Seitenäste *(Giacomini)*.
Anamnier: Selachii (Knorpelfische)	Scylliumembryo von 7 *mm* Länge *(Poll)*: Zwischennierenknospen im ganzen Rumpfe vom Ende der Vornierengegend bis zur Kloake.	Squalides: Unpaare Interrenalkörper von Streifenform mit zertreuten Fragmenten zwischen den Nierenenden. Rajides: Paarige assymmetrisch gelagerte rundliche Interrenalkörperchen und mehrere Teilstücke in derselben Region.	Paarige, in der ganzen Bauchhöhle den segmentalen Arterienästen der Aorta und den Ganglien des sympathischen Grenzstranges angeschlossene chrombraune Körperchen (Suprarenal bodies von *Balfour*) bei den Squaliden nahezu metamer, bei den Rajiden dismetamer angeordnet
Anamnier: Ganoidei (Schmelzschupper)	Daten fehlen	Zahlreiche, in der Nähe oder Wand der hinteren Kardinalvenen, in der Nierensubstanz gelegene Interrenalkörperchen *(Giacomini)*.	Chrombraune Zellen in der Wand der hinteren Kardinalvenen und der Venae renales revehentes von der Herzgegend bis zur Kaudalregion, mit den Ganglien des Sympathicus selten vereint *(Giacomini)*.
Anamnier: Teleostei (Knochenfische)	Lophobranchier *(Srdinko)*. Zwischennierenanlage an der Mesenterialwurzel an den *Wolf*schen Gängen räumlich begrenzt. Larven sowie erwachsene Exemplare von Anguillen (Leptocephalus) *(Giacomini)*: 1. Kaudale Interrenalorgane (*Stannius*sche Körperchen) unpaar, zuweilen paarig am kaudalen Nierenende gelegen. 2. Kraniale Interrenalorgane, einzelne Körperchen am kranialen Rande der Kopfniere, den hinteren und vorderen Kardinal-(Jugular-)venen angelagert.		Chrombraune Zellen in der Wand der Kardinalvenen von den hinteren bis zu den vorderen (Jugular-)Venen. Zwischen die Läppchen des kranialen Interrenalorganes eingestreut *(Giacomini)*.
Anamnier: Dipnoi (Lurchfische)		Kein Interrenalgewebe nachweisbar (Protopterus annectens) *(Giacomini)*.	Chrombraune Zellen in der ganzen Rumpfgegend an den Interkostalarterien, in der Wand der hinteren Kardinalvene und der Vena azygos dextra *(Giacomini)*.

Tabelle B.

Übersicht der Nebennierensysteme.

Tierklasse		Interrenalsystem: Embryonale Zwischenniere	Interrenalsystem: Bleibend freie Anteile	Adrenalsystem: Zur Nebenniere vereinigte Anteile	Adrenalsystem: Freie Anteile
Anamnier	Amphibia Gymnophiones	Zwischennierenanlage von der Gegend hinter der Vorniere an bis kurz vor der Kloake.	Einzelne Läppchen, die distalen Anteile der embryonalen Zwischenniere an der Bauchfläche der Niere.	Am medialen Rande der Nieren gelegene zusammenhängende Nebenniere aus proximalen Anteilen der embryonalen Zwischenniere und ventral oder dorsal gelegenen Strängen und Gruppen von chrombraunen Zellen bestehend.	Chrombraune Zellen als Zellnester oder Körperchen in den sympathischen Ganglien, längs der sympathischen Nerven und der großen Gefäße (Aorta und ihre Äste, Vena Cava, kaudaler Teil der Vena azygos).
	Urodeles		Zahlreiche Streifen und Inseln von Interrenalgewebe.	Ventral und median von der Niere, aus diskontinuierlichen Körperchen bestehende Nebenniere aus Interrenalgewebe und chrombraunen Zellen zum Teil nebeneinander gelagert, zum Teil innig verflochten.	
	Anura		Distale Anteile der embryonalen Zwischenniere.	An der Ventralfläche der Beckenniere gelegene einheitliche Nebenniere aus Interrenalgewebe und Zellsträngen von chrombraunen Zellen innig verflochten	
Amnioten	Reptilia Lepidosaurii (Eidechsen, Schlangen)	Ausdehnung der ersten Anlage noch nicht bekannt *(Soulié)*.	Nur geringe Anteile als selbständige Beizwischennieren.	Zwischen der Vena Cava und der Keimdrüse, der Nierenvene anliegende einheitliche Nebenniere aus Interrenalgewebe und dorsalwärts angelagertem (Eidechsen), z. Teil eindringenden (Schlangen) chrombraunen Gewebe. Mark aus Rindenzellen. Rinde aus Markzellen.	Chrombraune Körper längs der großen Bauchgefäße *(Wiesel)*, im Verlaufe des Sympathicus und an seinen Ganglien als Zellnester.

Amnioten	Hydrosaurii u. Chelonii (Krokodile u. Schildkröten)	Vom Schwanzende der Vorniere bis zum Schwanzende der Keimdrüsenanlage vom 6.—14. (15.) Spinalknoten *(Poll)*.	Bei Testudo mauretanica *(Pettit)*: Kleine Inseln von Interrenalgewebe auf der ventralen Nierenfläche.	In der Nähe der Keimdrüsen, der Vena renalis efferens anliegende einheitliche Nebenniere aus Interrenalgewebe und chrombraunen Geweben in ziemlich inniger Durchflechtung.	Chrombraune Körper längs der großen Bauchgefäße *(Wiesel)*, im Verlaufe des Sympathicus und an seinen Ganglien als Zellnester.
	Aves (Vögel)	Zwischennierenanlage (nach 78 Stunden beim Hühnchen) von der Gegend der Vorniere, längs des Mesonephros bis zur Anlage der Keimdrüse *(H. Rabl)*.	Beizwischennieren noch nicht bekannt.	An der Seite der Vena cava, am oberen Nierenpole und in der Nähe der Keimdrüse gelegene einheitliche Nebenniere aus innig durchflochtenem Interrenalgewebe (System der Hauptstränge) und chrombraunem Gewebe (System der Zwischenstränge). Echte akzessorische Nebenniere *(Kose)* (Beinebenniere) aus abgetrennten Interrenalknospen und aus chrombraunem Gewebe entstanden.	Chrombraune Zellen in die Ganglien und Nerven d. Sympathicus eingelagert. Freie chrombraune Körper in den Wänden der Abdominalgefäße, am Hilus des Ovariums, an der Kapsel des Hodens, in den Restorganen der Urniere. Karotisdrüse *(Kose)*.
	Mammalia (Säugetiere)	Menschl. Embryo 25 Tage 6 *mm* Länge *(Soulié)*. Zwischennierenanlage jederseits v. d. Mesenterialwurzel, etwas kaudalwärts vom Kopfende der Urniere entlang d. *Wolff*schen Körpers bis zur Keimdrüsenfalte. Kaudalwärts gelegene Unterzone.	Beizwischennieren: 1. In der Nebennieren- und Nierenregion, 2. im Retroperitonealraum (unterer Nierenpol, Vena spermatica interna), 3. in der Genitalregion, *a)* beim Manne am Samenstrang, zwischen Hoden und Nebenhoden, im Hoden und Paradidymis, *b)* beim Weibe im Ligamentum latum, an der Tube und den Ovarien. I. Durch Absprengung beim Wachstum entstanden. II. Autonom aus der kaudalen Unterzone hervorgegangen.	Nebenniere aus Interrenalgewebe (Rindensubstanz) und sekundär eingewandertem chrombraunen Adrenalgewebe (Marksubstanz). Seltener Befund: Echte akzessorische Nebenniere (Beinebenniere) im Sonnengeflecht *(Delamare)*, im Plexus pampiniformis *(d'Ajutolo)* aus Beizwischenniere und embryonal eingewanderten chrombraunen Zellen. In der Paradidymis und Paroophoron Neugeborener *(Aschoff)* Nebeneinanderlagerung von Interrenalkörper und chrombraunem Körper.	Beim Neugeborenen: Kleinere und größere Gruppen chrombrauner Zellen in den Grenzstrang- und Plexusganglien. Freie chrombraune Körperchen (Paraganglien *Kohn*) am distalen Nierenpol, an den Abgangsstellen der Baucharterien, [Nebenorgane des Sympathicus *(Zuckerkandl)*], am Urogenitalsystem an den sympathischen Geflechten, speziell im Ligamentum latum. Spätere Rückbildung der Paraganglien an den Gefäßen. Karotisdrüse (Paraganglion intercaroticum *Kohn*).

und zytologische Umbildung des Interrenalgewebes zu der dreischichtigen Nebennierenrinde größtenteils vollendet ist, sind die eingedrungenen sympathischen Elemente im topograpischen Sinne zum Nebennierenmarke geworden und haben auch durch die etwa zu Anfang des vierten Monates eingetretene Chrombraunfärbung ihren späteren histologischen Charakter erlangt. Daß auch bei den Säugetieren nicht das gesamte Interrenalgewebe in die Nebennierenbildung einbezogen wird, ist durch das Vorkommen von akzessorischen Nebennieren, die keine Spur von chromaffinem Gewebe enthalten, bewiesen. Solche richtiger als akzessorische Interrenalkörper oder Beizwischennieren genannten Gebilde können aber nicht nur primär, durch Persistenz und nachträgliches Wachstum einzelner kaudalwärts gelegener Zwischennierenknospen entstanden sein, sondern können sich auch durch Absprengung vom Hauptorgan sekundär gebildet haben, entweder beim Einwuchern des sympathischen Gewebes oder infolge von zircumskriptem Wachstum und Abschnürung durch Bindegewebszüge.

Daß überall dort, wo während der Embryonalentwicklung Teile des Interrenal- und Adrenalsystems in nahe topographische Beziehungen geraten, auch **echte akzessorische Nebennieren** oder Beinebennieren, d. h. Organe entstehen können, welche in ihrem Baue völlig den Nebennieren mit Rinden- und Marksubstanz entsprechen, ist demnach nur selbstverständlich; allerdings liegen bisher nur spärliche Angaben über solche Befunde vor. *d'Ajutolo* (1884) fand im Plexus pampiniformis eines neugeborenen Knaben, *Delamare* (1904) im Sonnengeflecht eine echte akzessorische Nebenniere. *Aschoff* (1903) berichtete über nebeneinandergelagerte chromaffine Körperchen und Interrenalgewebe in der Paradidymis und im Paroophoron Neugeborener.

Die vergleichende Embryologie erbringt somit den genetischen Beweis für **zwei selbständige Nebennierensysteme** im Tierkörper, zeigt aber andrerseits eine in der Phylogenese stetig zunehmende und inniger werdende Vereinigung derselben. Angesichts dieser Tatsache taucht die Frage auf, ob durch diese Verschmelzung nur ein morphologisch einheitliches Organ entstanden ist oder ob wir in der Verbindung der zwei heterogenen Systeme auch den Ausdruck einer engeren funktionellen Zusammengehörigkeit beider und in der Nebenniere vielleicht eine funktionell höhere Organeinheit erblicken sollen.

Die physiologische Forschung, deren Aufgabe es war, diese Frage zu beantworten, stand von vornherein einem anatomisch abgeschlossenen Organ gegenüber und konnte sich zunächst nur mit der Funktion der Nebennieren beschäftigen.

Die vorstehenden Tabellen geben eine Übersicht der Nebennierensysteme in allen Tierklassen. Die Tabelle A bringt die vorliegenden spärlichen Angaben über die wirbellosen Tiere sowie über die Wirbeltiere bis einschließlich der Lurche und berichtet beim Interrenalsystem neben den bleibenden Verhältnissen auch über die embryonale Zwischenniere. Die Tabelle B, die höher als die Lurche stehenden Wirbeltiere umfassend, zeigt das Verhalten der embryonalen Zwischenniere, dann die bleibenden freien Anteile des Interrenalsystems auf der einen und des Adrenalsystems auf der anderen Seite, endlich die in der Nebenniere, eventuell in echten akzessorischen Nebennieren zur Vereinigung gelangten Abschnitte beider Systeme.

Physiologie der Nebenniere.

Exstirpationsversuche.

Wie bereits erwähnt, hatte die grundlegende Beobachtung von *Addison* über die Folgen des Ausfalles der Nebenniere beim Menschen eine Reihe von experimentellen Untersuchungen angeregt, welche zunächst die Frage, ob die Nebennieren lebenswichtige, zur Erhaltung des Lebens notwendige Organe sind oder nicht, zu beantworten suchten. Der Mangel an genügenden anatomischen Vorarbeiten machte sich hier äußerst störend für die richtige Erkenntnis bemerkbar. Nahezu ein halbes Jahrhundert der eifrigsten experimentellen Arbeit mußte aufgewendet werden, um die einander widersprechenden Beobachtungen aufzuklären und zu einer befriedigenden Beantwortung dieser alten Streitfrage zu gelangen.

Es ist nicht ohne Interesse, auf den zurückgelegten Weg einen Rückblick zu werfen.

Brown-Séquard kam auf Grund seiner Tierversuche zu dem Schlusse, daß die Entfernung beider und wie er ursprünglich glaubte, sogar der einen Nebenniere in der kürzesten Zeit (im Durchschnitt etwa nach 34 Stunden) zum Tode führe, und der Tod als Folge des Wegfalls der Nebennierenfunktion zu betrachten sei. Gegen diese Anschauung erhoben sich sehr bald von verschiedenen Seiten Widersprüche.

Es wurde darauf hingewiesen *(Gratiolet, Philipeaux, Berruti* und *Perusino, Harley)*, daß der Tod der Versuchstiere durch Nebenverletzungen, durch den Shock bei dem schweren Eingriff, durch die Läsion zahlreicher Nervenfasern und Geflechte, insbesondere des benachbarten Ganglion semilunare, durch Hepatitis und Peritonitis erklärt werden könne. Wichtiger als diese Einwände war aber die Tatsache, daß von verschiedenen Seiten *(Martin-Magron, Berutti* und *Perusino, Philippeaux, Harley, Chatelain, Schiff)* über nicht wenige Fälle berichtet werden konnte, in welchen Tiere, und zwar Mäuse, Kaninchen, Katzen, Hunde, Pferde und vor allem Ratten, die beiderseitige Nebennierenentfernung längere Zeit, wochen- und monatelang ohne Schaden überlebt haben.

Nachdem die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebennieren somit anscheinend im verneinenden Sinne entschieden war, ist auch das Interesse für diese Organe derart geschwunden, daß in dem Zeitraume von 1863—1879 keine diese Frage betreffende Experimentalarbeit mehr erschien.

Mit den Versuchen von *Nothnagel* (1879) setzte eine neue Arbeitsmethode ein. Er selbst sowie die zu gleicher Zeit und etwas später mit der Nebennierenfrage beschäftigten Forscher (*Foà, Burg, Russo-Giliberti* und *Di Mattei, Tizzoni, Alezais* und *Arnaud)* waren zunächst bestrebt, durch Läsionen der verschiedensten Art (Quetschung, Kauterisation etz.) chronische Entzündungsprozesse an den Nebennieren zu erzeugen, um auf diese Weise an Tieren Symptome des Morbus Addisonii hervorzurufen. Diese Versuche sind für die Frage der Lebenswichtigkeit kaum weiter zu verwerten, denn zumeist fehlt der Beweis, daß bei der angewandten Versuchstechnik wirklich das gesamte Nebennierengewebe entfernt wurde. Es ist vielmehr wahrscheinlich und geht aus den einzelnen Versuchsprotokollen

direkt hervor, daß in allen Fällen, wo die Tiere längere Zeit überlebt haben, Reste der Nebennieren zurückgelassen wurden, die dann später durch regenerative Vorgänge eine weitere Vergrößerung erfahren haben. In diesem Sinne spricht auch die Angabe, daß beiderseitig operierte Tiere den Eingriff längere Zeit überleben, wenn die Läsionen der Nebennieren in zwei, durch Wochen voneinander getrennten Sitzungen vorgenommen werden.

Tizzoni kam zwar auf Grund seiner Versuche an Hunden und Kaninchen zur Schlußfolgerung, daß die Zerstörung einer oder beider Nebennieren den Tod zur Folge hat. Dieser trete entweder sehr bald nach der Operation oder erst nach langer Zeit, nach Monaten und selbst nach Jahren ein und sei durch schwere Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem bedingt. Er beschreibt auch weitgehende Zerstörungen der Nervenfasern und Ganglienzellen, begleitet von starker Kongestion, Alteration der Gefäßwände und Hämorrhagien, sowie Leukozyteninfiltration in allen Abschnitten des Nervensystems. Einen Beweis für die Lebenswichtigkeit des Organs erbringen *Tizzoni*s Versuche nicht, denn seine Tiere überlebten die Exstirpation häufig mehrere Monate oder Jahre. Man wird auch den strikten Nachweis des Zusammenhanges zwischen Sektionsbefund und operativem Eingriff fordern müssen. Nachdem ein solcher nicht erbracht ist, wird man mit Rücksicht auf die Operationsmethode, bei welcher eine totale Nebennierenentfernung kaum jemals erreicht wurde, in den Versuchen *Tizzoni*s nur eine Stütze für die Ansicht finden können, daß die Tiere selbst hochgradige Läsionen der Nebennieren, wenn nur diese Organe nicht vollkommen zerstört werden, lange Zeit und gut vertragen können.

Die Angabe von *Tizzoni*, daß ein Unterschied in den Folgen nicht zu konstatieren ist, wenn nur eine Nebenniere oder beide in einer oder in zwei Sitzungen entfernt, beziehungsweise geschädigt worden sind, spricht auch deutlich gegen die Berechtigung seiner Schlußfolgerungen. Diesen ist auch sehr bald (1890) *H. Stilling* entgegengetreten. Dieser Forscher fand, daß junge Kaninchen die Zerstörung der einen (linken) Nebenniere ohne Schaden mehrere Monate bis über ein Jahr überleben können.

Er konnte hierbei den für die funktionelle Bedeutung der Nebennieren äußerst wichtigen Befund erheben, daß nach der einseitigen Exstirpation die zurückgelassene andere Nebenniere eine beträchtliche Größenzunahme, eine **kompensatorische Hypertrophie** aufweist.

Während nach *Stilling*s Bestimmungen das Gewicht beider Nebennieren des Kaninchens im Mittel für 1000 *g* Körpergewicht 0·1 *g* beträgt, fand er in 6 Fällen nach Exstirpation der linken das Gewicht der rechten Nebenniere 0·17—0·43 *g* pro Kilo Körpergewicht. *Stilling* konstatiert ferner, daß nach der Entfernung beider Nebennieren der an der rechten Seite fast unvermeidlich zurückbleibende Rest durch die Proliferation der intakten Zellen zu einer Größe heranwachsen kann, welche der einen normalen Nebenniere gleichkommt. Endlich teilt er die interessante Erfahrung mit, daß akzessorische Nebennieren, welche er sowie *Canalis* beim Kaninchen normalerweise zweimal in 40 Fällen vorfanden, nach der Entfernung der Hauptorgane jedesmal, nach Exstirpation der einen Nebenniere sehr häufig in der Nähe der Vena cava und Vena suprarenalis anzutreffen sind.

Der Wegfall der Funktion der Nebennieren bedingt nach seiner Ansicht in den während der Entwicklung versprengten einzelnen Nebennierenelementen eine mächtige Proliferation, wodurch eine kompensatorische Hypertrophie und eventuell eine vollkommene Deckung der fehlenden Funktion herbeigeführt werden kann.

Die inhaltreiche Arbeit von *Stilling* enthält die wichtige Bemerkung, daß diese neugebildeten akzessorischen Nebennieren eine der Rindensubstanz entsprechende Struktur aufweisen und keine Marksubstanz besitzen. Sie bringt auch die erste Beschreibung von Zellen, welche jenen des Nebennierenmarkes ähnlich sind, mit Chromsalzen sich braun färben und teils zerstreut, teils zu kleinen, im Aufbaue dem Marke entsprechenden Körperchen formiert in den Ganglien des Bauchsympathicus, ferner im Ganglion intercaroticum anzutreffen sind. Mit Rücksicht auf diese Markzellen meint *Stilling*, daß den Tieren nach Exstirpation beider Nebennieren die Marksubstanz nicht fehlt. Nachdem aber die Rindensubstanz sich stets aus versprengten akzessorischen Nebennieren neu bildet, ist es verständlich, daß eine vollkommene Zerstörung der Nebennieren und somit die experimentelle Erzeugung des Morbus Addisonii bei Tieren unmöglich ist. Beim Menschen ist die *Addison*sche Krankheit durch eine Destruktion der Nebennieren und vielleicht auch jener Gebilde, welche die Nebennieren ersetzen können, bedingt. Die Vergrößerung der akzessorischen Nebennieren und der chromophilen Körperchen könnte die Fälle von Nebennierenzerstörung ohne Addison-Symptome erklären.

Die Arbeit von *Stilling* fand nicht die ihr gebührende Würdigung. Sie erschien zu einer Zeit, wo die Physiologen den sog. Blutgefäßdrüsen eine erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen begannen, nachdem *Brown-Séquard* seine Lehre von der inneren Sekretion aufgestellt und u. a. auch mit dem Hinweise auf die von ihm selbst seinerzeit festgestellte Lebenswichtigkeit der Nebennieren zu stützen gesucht hatte. Die Befunde *Stilling*s schienen dieser Lehre zu widersprechen.

Im physiologischen Laboratorium *Richet*s wurde die Frage der Lebensnotwendigkeit der Nebennieren einer neuerlichen Untersuchung unterzogen. Hier wurde eine besondere Aufmerksamkeit der Technik gewidmet und es wurde die Entfernung der Nebennieren stets einwandfrei nach allen Regeln der modernen Operationsmethoden ausgeführt.

Abelous und *Langlois* zeigten zunächst (1891), daß bei Fröschen die Zerstörung der einen Nebenniere ohne Folgen bleibt, daß aber die vollständige Zerstörung beider Nebennieren unvermeidlich den Tod bei Wintertieren nach 12—13 Tagen, bei Sommertieren schon nach 48 Stunden zur Folge hat. Nach unvollständiger Zerstörung beider Nebennieren gehen die Tiere gleichfalls zugrunde, wenn nicht mindestens ein Viertel des einen Organes unversehrt belassen wird. Im letzteren Falle leben die Tiere so lange wie nach einseitiger Exstirpation.

Dieselben Ergebnisse erhielten *Albanese* und *Gourfein*. Letzterer konnte nur den Unterschied der Lebensdauer bei Sommer- und Winterfröschen nicht konstatieren.

Versuche an Tritonen zeigten ihm, daß auch diese Tiere die einseitige Nebennierenexstirpation ohne Schaden vertragen, während die beiderseitige totale Entfernung stets nach einigen Tagen zum Tode führt.

Das Zurücklassen eines stecknadelkopfgroßen Restes war hinreichend, um die Tritonen 18 Tage bis 9 Wochen am Leben zu erhalten.

Abelous und *Langlois* kamen zu ähnlichen Resultaten bei ihren Versuchen an Meerschweinchen und *Langlois* selbst bei Kaninchen. Die einseitige Nebennierenentfernung hatte außer einer vorübergehenden Abmagerung keine weiteren Folgen, die beiderseitige Totalexstirpation führte schon nach kurzer Zeit, im Durchschnitt nach 9—12 Stunden, zum Tode. Die Tiere lebten einige Stunden länger, wenn zwischen der Entfernung beider Nebennieren ein Zeitraum von 1—2 Wochen verstrichen ist.

Donetti fand beim Meerschweinchen eine Lebensdauer von 15 bis 48 Stunden.

Langlois veröffentlichte später (1897) eine große Versuchsreihe an Hunden und fand nach totaler Nebennierenexstirpation eine maximale Lebensdauer von 40—52, im Durchschnitt von 28 Stunden bei zweizeitiger Operation und eine noch kürzere bei in einer Sitzung operierten Tieren. Die Lebensdauer der Hunde nach totaler Nebennierenentfernung wird ziemlich different angegeben. Diese Tiere sollen nach *De Domenicis* (1893) nur 2—4 Stunden, nach *Szymonowicz* (1896) im Mittel 15 Stunden, nach *Thirololois* (1893) 25—40 Stunden, nach *Kudinzew* (1897) 18—24 Stunden am Leben bleiben. *Soddu* (1899) und neuestens *Mariani* (1906) berichten über Versuche an Hunden, in welchen die Tiere 1—2 Tage überlebt haben.

Auf Grund ihrer Versuche an Hunden bestritten *Pal* (1894) und *Santi Rindone Lo Re* (1895) die Lebenswichtigkeit der Nebennieren. Von 8 totalexstirpierten Hunden von *Pal* lebten 3 nur 2—3 Tage, 2 andere 6 Tage und ein Tier 4 Monate und 8 Tage. Es fanden sich bei diesem Tier weder zurückgelassene Reste, noch auch wenigstens im Bereiche des Operationsterrains irgendwelche akzessorische Nebennieren.

Ein Hund von *Santi Rindone* überlebte 36 Tage die Totalexstirpation.

Zahlreiche und völlig einwandfreie Exstirpationsversuche an Kaninchen, Katzen und Hunden sind von *E. O. Hultgren* und *O. A. Andersson* (1898) mitgeteilt worden.

Sie fanden, daß die einseitige Exstirpation und sogar die noch hinzugefügte partielle Destruktion der zweiten Nebenniere nur von einer vorübergehenden Abmagerung gefolgt ist; die Tiere bleiben aber am Leben. Die Entfernung beider Nebennieren in einer Sitzung führt bei Katzen im Mittel nach 68 Stunden, in zwei Sitzungen nach 134 Stunden, in drei Sitzungen nach 88 Stunden zum Tode. Bei Kaninchen tritt der Tod bei einzeitiger Operation nach 5—6 Tagen ein, bei zweizeitiger, durch einen längeren Zeitintervall getrennten Operation können die Tiere monatelang am Leben bleiben. Sie konnten ferner die auffällige Tatsache feststellen, daß eine vorangegangene Kastration die Lebensdauer der Tiere auf das Doppelte verlängert. Nach *Krychtopenko* (1906) überleben Kaninchen häufig die Totalexstirpation der Nebennieren.

Die exakten Exstirpationsversuche von *H. Strehl* und *O. Weiß* (1901) zeigen, daß alle operierten Tiere an den Folgen der beiderseitigen Nebennierenentfernung zugrunde gehen. Die Autoren geben folgende tabellarische Übersicht ihrer Versuche:

Art der Tiere	Dauer des Überlebens in Stunden	Zahl der Tiere
Hunde	22—75	7
Hunde	75—138	3
Katzen	15—28	15
Katzen	28—47	2
Kaninchen	8—14	26
Meerschweinchen	4—9	20
Ratten	15—19	4
Mäuse	8—13	10
Igel	14	1
Wiesel	21	1
Frösche	22—45	25

Nur eine Katze überstand die Operation eine Woche ohne Symptome. Bei der Tödtung dieses Tieres fand sich an der Vena spermatica eine etwa erbsengroße Nebenniere. Die Sektion der sonst verstorbenen Tiere bot ein durchwegs negatives Resultat.

Wurden beide Nebennieren zweizeitig entfernt, so daß zwischen beiden Operationen ein monatelanger Zeitraum lag, dann überlebten die Tiere länger. So lebten 4 Hunde 109—214 Stunden, 5 Katzen 30—170, 9 Kaninchen 21—76, 21 Frösche 30—66 Stunden. Ausnahmslos fand sich die zuletzt exstirpierte Nebenniere vergrößert vor.

Meine eigenen an zahlreichen Hunden, Katzen und Kaninchen ausgeführten Exstirpationsversuche unterscheiden sich von den früheren dadurch, daß ich in einer ersten Voroperation die Nebennieren von einem Lumbalschnitt aus dorsalwärts dislozierte und an einem Gefäßstiele belassen, zwischen Rückenhaut und Rückenmuskulatur einnähte, so daß sie lebensfähig blieben, aber extraperitoneal leicht zugänglich waren. Erst nach 3—4 Tagen wurden die Nebennieren durch einen kleinen Hautschnitt bloßgelegt und nach Unterbindung der Gefäße auf die leichteste Weise entfernt. Die einseitige Exstirpation haben sämtliche Tiere ohne irgendwelche Störungen vertragen und lebten monatelang. Nach Entfernung beider Nebennieren gingen die Tiere nach einigen (2—4) Tagen ausnahmslos zugrunde. Zwei Kaninchen, welche 16 beziehungsweise 28 Tage überlebten, hatten akzessorische Nebennieren von ungefähr Erbsengröße an der Vena cava unterhalb der Venae renales.

Durch diese Versuche, in welchen die Exstirpation der dislozierten Organe den Tod in kurzer Zeit zur Folge hatte, ist die Lebenswichtigkeit der Nebennieren wohl einwandfrei erwiesen, denn hier schloß sich der letale Ausgang an einen geringfügigen, ohne Nebenverletzungen und unter Vermeidung jeder Infektion durchgeführten Eingriff an.

Eine besondere Besprechung erfordern die Exstirpationsversuche an Ratten und Meerschweinchen. Es muß zunächst daran erinnert werden, daß sich die ersten Versuche, in welchen von einem Überleben nach doppelseitiger Nebennierenentfernung berichtet wurde *(Harley)*, auf die Ratte bezogen.

In einer Reihe von Arbeiten betonte dann *Boinet*, daß graue Ratten nach ein- oder zweizeitiger Exstirpation der Nebennieren längere Zeit

(Monate bis zu einem halben Jahre) überleben. Eine große Anzahl von Tieren geht allerdings einige Tage nach der Operation zugrunde. Als dann *Abelous* und *Langlois* zur Erklärung des eigenartigen Verhaltens dieser Tiere darauf hinwiesen, daß bei Ratten akzessorische Nebennieren sehr häufig (von 11 Fällen 10mal) in der Umgebung der Hauptorgane und an der hinteren Fläche der Vena renalis sogar in größerer Zahl (2—3) vorkommen, versuchte *Boinet* die Mitentfernung dieser akzessorischen Gebilde und fand, daß von 12 Tieren 7 auch diese Operation, einzelne sogar mehrere Monate überlebten. Er kam daher zu dem Schlusse, daß die vikariierende Funktion dieser akzessorischen Organe überschätzt wird und betonte ausdrücklich, daß diese akzessorischen Nebennieren keine Marksubstanz besitzen.

Wiesel hat dann bei der Ratte in ungefähr 50% der untersuchten Fälle zwischen Hoden und dem unteren Pole des Nebenhodens akzessorische Nebennieren ohne Marksubstanz, nach unserer heutigen Nomenklatur Beizwischennieren gefunden und gezeigt, daß diese Gebilde nach einseitiger Entfernung der Nebenniere kompensatorisch hypertrophieren. Die Bedeutung dieses Befundes in Zusammenhalt mit dem Überleben auffallend vieler Ratten nach doppelseitiger Epinephrektomie soll weiterhin noch erörtert werden. Hier wäre nur zu betonen, daß entgegen den Angaben von *H.* und *A. Cristiani*, nach welchen auch bei Ratten die Totalexstirpation beider Nebennieren in der kurzen Zeit von 10—20 Stunden vom Tode gefolgt ist — die Autoren sahen von 29 Tieren nur 3 überleben — die weißen Ratten, insbesondere geschlechtsreife männliche Tiere die auch technisch leicht ausführbare Entfernung der Nebennieren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle schadlos vertragen, so daß diese Tierart für die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebennieren zunächst nicht in Betracht gezogen werden kann.

Das Meerschweinchen als Versuchstier für die Epinephrektomie bietet deswegen ein besonderes Interesse, weil von einem Überleben doppelseitig operierter Meerschweinchen von keinem Autor berichtet und andrerseits von mehreren Seiten behauptet wird, daß diese Tiere sich durch den völligen Mangel akzessorischer Nebennieren auszeichnen. *A. Velich*, welcher dem Verhalten des Meerschweinchens eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet hat, fand bei 100 über ein halbes Jahr alten Meerschweinchen nur 4mal an der rechten und einmal an der linken Seite der Vena cava an der Einmündungsstelle der Vena renalis kleinste akzessorische Nebennieren von etwa 1·5 *mm* Durchmesser. Er konnte aber zeigen, daß nach Exstirpation einer Nebenniere bei jungen Meerschweinchen nach einiger Zeit nicht nur eine kompensatorische Hypertrophie des zurückgelassenen Paarlings und eine partielle Regeneration zurückgebliebener Organreste eintritt, sondern überdies noch regelmäßig an der Vena cava rechts akzessorische Nebennieren von 2—3 *mm* Durchmesser neu erscheinen, die ausschließlich aus Rindensubstanz bestehen. Die Weiterentwicklung der de norma äußerst kleinen und vielleicht nur aus einzelnen versprengten Rindenelementen bestehenden akzessorischen Nebennieren des Meerschweinchens nach teilweiser Entfernung des Hauptorganes beweist, daß auch diese Gebilde zu einer Ersatzleistung herangezogen werden können. Sie dürften aber nicht imstande sein, den Wegfall des ganzen Organes zu decken, so daß die totale Epinephrektomie stets den Tod dieser Tiere zur Folge hat.

Hier wären endlich noch jene Versuche aus der neuesten Zeit zu erwähnen, welche eine Zerstörung der Nebennieren mit Hilfe von spezifischen Zytotoxinen herbeiführen wollten. Eine Reihe von Autoren *(Bigart und Bernard, Abbot, Yates, Sartirana, Gildersleeve, Van Calcar)* waren bestrebt, ein epinophrotoxisches Serum oder Suprarenolysine zu gewinnen, doch haben ihre Versuche sich zumeist auf eine Beschreibung der pathologischen Veränderungen in den Nebennieren beschränkt und unsere Kenntnisse der Funktion dieser Organe kaum irgendwie bereichert. *A. Bogomolez*, welcher in neuester Zeit bei Kaninchen mit Hundenebennieren und bei Hunden mit Nebennieren von Katzen suprarenolytisches Serum erzeugte, berichtet, daß ein solches Serum Tieren injiziert, eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes, Verstärkung des Herzspitzenstoßes, Beschleunigung des Pulses und Frequenzerhöhung der Respiration und später eine Periode vorübergehender Prostration hervorruft. Er betrachtet diese Erscheinungen als Folgen der Steigerung und konsekutiven Erschöpfung der sekretorischen Tätigkeit der Nebennieren, insbesondere ihrer Marksubstanz. Bei der histologischen Untersuchung konnten in den Nebennieren der mit suprarenolytischem Serum injizierten Tiere tiefgreifende Veränderungen nachgewiesen werden. Das Protoplasma der Zellen der Marksubstanz war stark gelockert, vakuolisiert und zum Teil auch vollständig aufgelöst. Es fehlten die vom Autor als Sekretionsprodukte betrachteten amorphen Einlagerungen von basophiler Substanz in den Markzellen. In der Rindensubstanz waren außer einer mäßigen Erweiterung der Gefäße nur Zeichen einer Steigerung der sekretorischen Tätigkeit wahrzunehmen.

Zu erwähnen wäre noch, daß *L. della Vida* getrennte Immunisierungen mit der Mark- und Rindensubstanz von Meerschweinchennebennieren unternommen hat und angibt, daß nur das Markserum für die Versuchstiere toxisch war und neben einer Hyperämie sämtlicher Organe degenerative Veränderungen in den Nebennieren, in den Nieren und in der Leber hervorrief. Die zytotoxischen Sera dieses Autors waren wohl in vitro streng spezifisch, doch zugleich mehr oder weniger hämolytisch, so daß die toxischen Wirkungen der Hämolyse von etwaigen spezifischen Schädigungen des Nebennierengewebes nicht getrennt werden können.

Das große Beobachtungsmaterial über die Folgen der Entfernung der Nebenniere für den Organismus gestattet folgende Schlüsse:

1. Die Exstirpation einer Nebenniere kann mit Rücksicht auf das Fehlen aller Krankheitssymptome als ein bedeutungsloser Eingriff betrachtet werden. Die kompensatorische Hypertrophie, welche sich in der zurückgelassenen anderen Nebenniere, beziehungsweise in den etwa vorhandenen akzessorischen Organen mit Sicherheit entwickelt, beweist aber, daß die Unschädlichkeit des Eingriffes nicht etwa auf den Mangel einer funktionellen Bedeutung des Organs zurückzuführen ist, sondern nur darin begründet ist, daß der Ausfall durch die vikariierende Tätigkeit des noch vorhandenen Paarlings beziehungsweise anderer gleichwertiger Gewebselemente gedeckt wird. In der Hypertrophie gelangt diese funktionelle Mehrleistung anatomisch zum Ausdruck.

2. Die Exstirpation beider Nebennieren führt in der Regel bei allen Tierarten in kürzester Frist (nach Stunden oder wenigen Tagen) zum Tode. Bei der Konstanz dieser Operationsfolge, insbesondere auch dann, wenn

nach vorheriger Verlagerung der Organe nur ein leichter operativer Eingriff ausgeführt wurde, unterliegt es wohl kaum einen Zweifel, daß der Tod nicht etwa auf die Schwere der Operation, auf Nebenursachen oder Infektion etz., sondern einzig und allein auf den Funktionsausfall der Organe zurückzuführen ist, Die Nebennieren sind lebenswichtige und **lebensnotwendige Organe.**

3. Für den Endeffekt der totalen Nebennierenentfernung ist es im allgemeinen gleichgültig, ob die Operation einzeitig oder in zwei voneinander durch einen kürzeren oder längeren Zeitintervall getrennten Sitzungen ausgeführt wurde. Doch ist die Lebensdauer im ersteren Falle eine kürzere, so daß der plötzliche Wegfall des Organs mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar zu sein scheint. Das längere Überleben bei der zweizeitigen Exstirpation dürfte darin seine Erklärung finden, daß in der Zwischenzeit die etwa vorhandenen akzessorischen Gewebe kompensatorisch hypertrophierten und nach Ausfall des Paarlings eine Ersatzleistung versuchten, diese allerdings nur in unzureichendem Maße vollbringen konnten.

4. Die beobachteten Ausnahmsfälle von Überleben der Tiere nach Exstirpation beider Nebennieren, welche bei einzelnen Tierarten, Hunden und Katzen, äußerst selten, bei anderen, z. B. beim Kaninchen, häufiger, bei der Ratte ziemlich oft, beim Meerschweinchen fast niemals vorkommen, sind, soweit sie nicht auf die von vornherein mangelhafte Totalexstirpation zu beziehen sind, in den besonderen anatomischen Verhältnissen begründet. Das Überleben hängt in diesen Fällen zweifellos mit dem Vorhandensein akzessorischer Organe zusammen.

Sind doch diese Gebilde bei Hunden und Katzen sehr selten, bei Kaninchen in zirka 15—20%, bei Ratten in fast 50% der Fälle, beim Meerschweinchen äußerst selten (im Maximal 4% der Fälle) anzutreffen.

5. Die partielle Zerstörung beider Nebennieren, die Entfernung der einen und verschieden großer Anteile der anderen, oder eine ziemlich gleichmäßige Destruktion beider kann entweder ohne Folgen vertragen werden oder führt ebenso wie die totale zum Tode. Das Überleben ist in erster Reihe vom Grade der Zerstörung abhängig.

Die Frage nach der Menge der zur Erhaltung des Lebens notwendigen Nebennierensubstanz wurde wiederholt experimentell geprüft. Mathematisch genaue Maße waren allerdings kaum zu erwarten. *Langlois* fand bei Kaninchen und Hunden etwa $^1/_6$—$^1/_{11}$ des Gesamtgewichtes hinreichend. Ich sah, daß Katzen, Kaninchen, Hunde stets überlebten, wenn nach der Entfernung der einen Nebenniere etwa $^3/_4$ der anderen exstirpiert wurde, somit etwa $^1/_8$ der gesamten Nebennierensubstanz übrig blieb. In vereinzelten Fällen waren noch kleinere Nebennierenreste hinreichend. *H.* und *A. Cristiani* haben bei der Ratte festgestellt, daß bei der Exstirpation der einen Nebenniere die Entfernung der Hälfte der anderen anstandslos vertragen wird. Nimmt man aber mehr als die Hälfte weg, dann gehen einzelne Tiere ein, andere überleben. Die Autoren meinen, daß auch ein sehr geringer, weniger als $^1/_4$ des Gesamtgewichtes betragender Anteil des Organes für die Erhaltung des Lebens ausreichend sein kann.

Die Bedeutung der Rinden- und Marksubstanz bei der Exstirpation.

Bei meinen Versuchen von partiellen Nebennierenexstirpationen konnten Beobachtungen gemacht werden, welche nur in dem Sinne zu deuten waren, daß es sich beim Zurücklassen von Nebennierenresten keineswegs ausschließlich darum handeln kann, wieviel, sondern welchen Anteil des Organes man zurückläßt. Aus den Exstirpationsversuchen, aus welchen bis dahin nur die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebenniere als eines einheitlichen Organes entschieden werden sollte, konnten somit auch Aufschlüsse über die Bedeutung der einzelnen Anteile, über die Lebenswichtigkeit des Interrenal- und Adrenalsystems, gewonnen werden.

Die Frage, ob bei der Lebensnotwendigkeit der Nebennieren die Marksubstanz oder die Rindensubstanz in Betracht komme, schien allerdings zu jener Zeit, als sie aufgeworfen wurde, schon in einem bestimmten Sinne entschieden zu sein. Es war die später zu erörternde, besondere physiologische Wirkung des Nebennierenextraktes bereits bekannt. Es war weiterhin wenigstens zum Teile schon bekannt, daß die im Extrakte enthaltene wirksame Substanz aus dem Markgewebe stammt und durch die Nebennierenvene intra vitam in die Blutbahn gelangt.

Angesichts dieser nachgewiesenen physiologischen Funktion der Marksubstanz war der Schluß naheliegend, daß die Tiere die Exstirpation der Nebenniere nur deswegen nicht überleben, weil ihnen eine im Nebennierenmarke produzierte Substanz fehlt, die für eine Reihe von Funktionen im Tierkörper unerläßlich notwendig ist. Nach *Cybulski* sollte diese Substanz die Tätigkeit jener nervösen Zentren, welche das Herz, die Gefäßmuskeln, die Atem- und vielleicht auch die ganze Körpermuskulatur beherrschen, im Zustande tonischer Spannung erhalten. Nach Entfernung der Nebennieren muß das Tier sterben, nachdem diese zum Leben unumgänglich notwendigen Nervenzentren beim Fehlen steter Erregung zu funktionieren aufhören. Als Beweis für diese Annahme wurde angeführt, daß bei den nebennierenlosen, moribunden Tieren der Blutdruck äußerst niedrig ist, und daß durch eine Behinderung der Respiration (Abklemmung der Trachea) keine dyspnoische Drucksteigerung und keine dyspnoischen Krämpfe auszulösen sind. Durch Injektion von Nebennierenextrakt wird aber eine Drucksteigerung und damit im gewissen Ausmaße eine Wiederbelebung erreicht. Das dyspnoische Blut erzeugt nunmehr die gewohnten Erstickungssymptome.

Die Beweiskraft solcher Versuche werden wir allerdings nicht sehr hoch einschätzen, wenn wir bedenken, daß einerseits bei jedem moribunden Tiere ein niedriger arterieller Blutdruck und eine geringe Reaktionsfähigkeit auf den dyspnoischen Reiz vorhanden ist und andrerseits das Nebennierenextrakt bei jedem moribunden Tier seine drucksteigernde und wiederbelebende Wirkung in der gleichen Weise zu entfalten vermag.

Beweisender für die Beteiligung der Marksubstanz beim Nebennierentode schien die Tatsache zu sein, daß die Exstirpation beider Nebennieren von einem beträchtlichen Absinken des arteriellen Druckes unmittelbar gefolgt ist. *Strehl* und *Weiss* haben die Ursache für diese Drucksenkung in dem Aufhören des Zuflusses der blutdrucksteigernden Substanz gesucht und beziehen sich hierbei auf folgendes Experiment am Kaninchen.

Wenn man nach Exstirpation der einen Nebenniere die abführende Vene der anderen durchschneidet oder abtrennt, so tritt — nicht in allen Fällen, „sogar in der weitaus Minderzahl der Fälle“ — eine bedeutende Blutdrucksenkung ein. Wird die Venenklemme gelöst, so steigt der Blutdruck wieder zur Norm an. *Young* und *Lehmann* fanden bei Wiederholung desselben Versuches an Hunden, daß nach dem Zuziehen von um beide Nebennieren gelegten Ligaturen der Arteriendruck nur in geringem Ausmaße und allmählich absinkt, daß aber die Eröffnung der Ligaturen nach 10—30 Minuten (3mal von 8 Versuchen) von einer deutlichen Drucksteigerung gefolgt ist.

Der interessante Versuch von *Strehl* und *Weiss* wird meines Erachtens in seiner Bedeutung sehr überschätzt. Eigentlich zeigt er doch nur, daß mit dem Nebennierenblute die in dem Organe gebildete besondere Substanz ständig in den Kreislauf gelangt. Sollte das Fehlen dieser Substanz beziehungsweise die dadurch bedingte Herabsetzung des arteriellen Druckes die Ursache des Todes nach der totalen Nebennierenausrottung sein, so müßte man erwarten, daß sich an diesen Eingriff ein zunehmender Niedergang der somatischen Beschaffenheit der Tiere, ein stetiges Absinken des Blutdruckes unmittelbar anschließen würde. Die von *Strehl* und *Weiss* beschriebene Drucksenkung hielt aber nicht lange an, die Autoren selbst haben sie nur einige Sekunden lang verzeichnet. *Lewandowski* fand schon 30 Minuten nach der Exstirpation beider Nebennieren normale Blutdruckhöhe.

Ich konnte feststellen, daß nach der Entfernung der extraperitoneal verlagerten Nebenniere eine Drucksenkung nur für kurze Zeit (15 bis 30 Minuten) eintritt, wenn die Schädigung des Tieres durch die Narkose und Operation keine hochgradige war. Nach dieser Zeit steigt der Blutdruck wieder allmählich an und kann am nächsten Tag einen normalen Wert aufweisen. Nur wenn man tiefer narkotisiert und per laparotomiam die Nebennieren entfernt, sinkt der Druck stärker und einzelne Tiere erholen sich dann nicht mehr. Bei technisch einwandfreier Operation gehört es, wie schon *Hultgren* und *Andersson* hervorgehoben haben, zur Regel, daß die Tiere nach Entfernung beider Nebennieren erst nach einem 2—3tägigen Intervall vollkommenen Wohlbefindens, innerhalb welcher Zeit der Blutdruck keineswegs herabgesetzt ist, zugrunde gehen. Dies gilt noch mehr von Versuchen, in welchen die Nebennieren extraperitoneal verlagert und erst sekundär entfernt werden. Einige Stunden ante mortem ist dann eine deutliche und allmählich zunehmende Blutdrucksenkung zu konstatieren, doch beobachtet man das Gleiche auch bei sonstigen moribunden Tieren. Nachdem weder die Ligatur der Venen, noch die Exstirpation der Nebennieren von einer nennenswerten Drucksenkung unmittelbar gefolgt ist, fehlt der strikte Beweis dafür, daß allein der Wegfall der den Blutdruck steigernden Substanz den Tod der Tiere herbeiführt. Die Ursache des Todes bei totalem Mangel der Nebennieren ist bisher nicht klargestellt.

Für die Annahme, daß beim Nebennierentode auch der andere Anteil des Organes, die Rindensubstanz, beteiligt sein kann oder mit anderen Worten für die funktionelle Bedeutung und **Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes** läßt sich auch eine Reihe von gewichtigen Gründen anführen.

Die wiederholt festgestellte Tatsache, daß jene akzessorischen Organe, welche nach Entfernung der Nebennieren zur Erhaltung des Lebens hingereicht haben, ausschließlich aus Rindensubstanz bestehen, also nach unseren heutigen Anschauungen ausschließlich dem Interrenalsystem

angehörig sind, ferner der Nachweis der kompensatorischen Hypertrophie dieses Gewebes nach der Nebennierenexstirpation waren die Anhaltspunkte, auf welche gestützt ich den Beweis für die Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes zu erbringen versucht habe.

An Säugetieren (Kaninchen und Hunden) fand ich im Anschlusse an die Feststellung der ad conservandam vitam notwendigen Quantität von Nebennierengewebe, daß die Tiere überleben können, wenn man ihnen $^1/_8$, sogar weniger ihrer Nebennierensubstanz zurückläßt, vorausgesetzt, daß der zurückbleibende Anteil aus Rindengewebe besteht. In weiteren Versuchen zeigte es sich, daß Tiere, denen die eine Nebenniere und die Marksubstanz des Paarlings vollkommen exstirpiert wurde, mit dem zurückbleibenden größeren oder kleineren Rindenrest ohne krankhafte Störung fortleben konnten. Hierbei fand ich bei 5 überlebenden Kaninchen nur in einem Falle zwei kleine Beizwischennieren an der Vena cava rechts vor. Andrerseits blieb in einer Reihe von Versuchen die Zerstörung des Nebennierenmarkes, soweit sich eine solche nach Spaltung des Organes operativ ausführen ließ, ohne Folgen, während es mir nie gelungen ist, Tiere, denen durch möglichst sorgfältige Abtragung die Nebennierenrinde entfernt und die Marksubstanz nach Tunlichkeit geschont wurde, am Leben zu erhalten.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen berichteten *Vassale* und *Zanfrognini* (1902) über Versuche an Katzen und Kaninchen, bei welchen die totale Ausrottung der Marksubstanz in derselben Weise zum Tode geführt hatte, wie die totale Nebennierenexstirpation, während die Tiere nach partieller Markzerstörung zirka 3 Wochen lebten und dann unter kachektischen Erscheinungen zugrunde gingen. Die Autoren führen den Tod auf den Ausfall des Markgewebes zurück, während sie die Fälle von Überleben durch das Vorhandensein extrakapsulärer chromaffiner Körper erklären wollen.

H. und *A. Cristiani* kamen bei ihren Versuchen an Ratten zu dem Schlusse, daß bei diesen Tieren schon sehr geringe Reste der Nebennieren hinreichen, um die Tiere am Leben zu erhalten, wenn der zurückgebliebene Teil Marksubstanz in hinreichender Menge und guter Beschaffenheit enthält, während größere nur aus Rindensubstanz bestehende Reste den Tod nicht verhüten können.

Die Versuche von *Vassale* und *Zanfrognini* sind mit Rücksicht auf das Fehlen näherer Angaben über die angewandte Operationstechnik nur schwer zu beurteilen. Die anscheinend einwandfreien Versuche von *H.* und *A. Cristiani* sind aber für die vorliegende Frage kaum verwertbar, denn, wie wir wissen, sind bei der von ihnen verwendeten Tierart, den Ratten, Beizwischennieren besonders im Hoden ungemein häufig. Diese Tiere besitzen stets interrenales Gewebe in hinreichendem Ausmaße, und tatsächlich konnte ich mich neuerdings wieder durch eigene Versuche überzeugen, daß Ratten, namentlich männliche geschlechtsreife Tiere, die totale Exstirpation der Nebennieren in einer großen Anzahl von Fällen überleben. Dem von *Cristiani* zurückgelassenen Rest kann demnach eine funktionelle Bedeutung nicht zuerkannt werden. Im übrigen hat schon *A. Kohn*, der die hohe physiologische Bedeutung des chromaffinen Gewebes und demnach die Lebenswichtigkeit desselben besonders betont, einige Bedenken gegenüber den letzt erwähnten Versuchsergebnissen geäußert. Er sagt: „Die totale Vernichtung der Marksubstanz soll zum Tode führen. Nun besitzen aber manche Säugetiere, wie Katzen und Kaninchen, ansehnliche Mengen chromaffinen Ge-

webes außerhalb der Nebenniere an der ventralen Fläche der Bauchaorta. Warum bewahren denn diese nicht die nebennierenlosen Tiere vor dem Tode, wenn dies schon ein kleiner Markrest vermag?" Nach *Kohn* sind die Versuchsergebnisse bei Amphibien noch schwieriger mit dieser Ansicht zu vereinigen. „Bei diesen ist die Menge des extrakapsulären Gewebes chromaffinen Gewebes im Sympathikus gegenüber der Marksubstanz recht bedeutend und doch sollen nach vollständiger Nebennierenzerstörung auch Frösche und Tritonen zugrunde gehen. Wieso kommt es, daß das reichliche extrakapsuläre chromaffine Gewebe, das bei diesen Tieren nach der Operation zurückbleibt, die tödlichen Folgen nicht aufhalten kann, wenn schon ein winziger Nebennierenrest, der vielleicht gar keine chromaffinen Zellen enthält, genügte, um viele Wochen lang das Leben zu erhalten?" Die Antwort, welche ich auf diese Frage geben kann, lautet: Zum Überleben brauchen die Tiere keine Marksubstanz, denn sie besitzen stets genügend extrakapsuläres chromaffines Gewebe, sie haben noch die freien Anteile des Adrenalsystems. Erst wenn es gelingen würde, was ja technisch undurchführbar ist, auch alle diese Anteile des Adrenalsystems zu exstirpieren, könnte man den Tod der Tiere auf das Fehlen der Funktion dieses Organsystems zurückführen.

Die aus der besonderen Leistung klar hervorgehende physiologische Bedeutung des Adrenalsystems und seine Unterabteilung, des Nebennierenmarkes, kann natürlich nicht bestritten werden. Wenn man somit das Adrenalsystem sicher als lebenswichtig und lebensnotwendig anerkennen muß, so geht dieser Schluß nicht aus den Exstirpationsversuchen hervor. Diese führen vielmehr zum Ergebnis, daß für das Überleben der Tiere die Rinde oder richtiger gesagt das Interrenalgewebe notwendig ist.

Exstirpationsversuche an Fischen.

Während meines Aufenthaltes in der zoologischen Station in Neapel im Jahre 1899 habe ich Versuche unternommen, um die hier diskutierte Frage nach der Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes an Fischen zur Entscheidung zu bringen. Die vollkommene örtliche Trennung der Interrenal- und Adrenalorgane bei den Selachiern schien mir hierfür die günstigsten Bedingungen zu geben. Auf die experimentelle Exstirpation des Adrenalsystems mußte ich allerdings von vornherein verzichten. Selbst der unter dem Namen Axillarherz bekannte erste große Adrenalkörper kann wegen seiner innigen Beziehung zu der großen Kardinalvene nicht exstirpiert werden. Die Interrenalkörper bieten aber für die Exstirpationsversuche relativ günstige Verhältnisse.

Der Interrenalkörper der Squaliden bildet einen langen, schmalen, zwischen den beiden Nieren gelegenen und teilweise von diesen zugedeckten Streifen, welcher noch kranialwärts in Form einzelner Streifen oder punktförmiger Körperchen diskontinuierlich fortgesetzt ist. Um den Interrenalkörper bloßzulegen, sind die Nieren von der hinteren Bauchwand abzuheben. Bei einzelnen Spezies ist er allerdings in die Nierensubstanz eingebettet und wird erst bei der Präparation sichtbar. Bei meinen Versuchen wurden kleine Exemplare von Scyllium cattulus und Scyllium canicula verwendet. Die Exstirpation des Interrenalkörpers gelang mir in 12 Fällen. Von den operierten Tieren blieben 2 nur 8 beziehungsweise 10 Tage am Leben, während die übrigen Tiere länger als 3 Wochen überlebt haben und dann getötet wurden. Nur bei den zwei nach kürzerer Frist zugrunde gegangenen

Tieren konnte durch die anatomische Untersuchung das völlige Fehlen von Interrenalgewebe nachgewiesen werden. In allen übrigen Fällen fanden sich bei der Sektion mehr oder minder große Reste von Interrenalgewebe, das bei der histologischen Untersuchung deutliche Zeichen von Hypertrophie aufwies.

Viel instruktiver waren die Versuche an Rajiden. Hier sind die anatomischen Verhältnisse für das Experiment ungleich günstigere. Bei den meisten Rajiden findet man paarige runde oder ovale, rechts und links von der Mittellinie zwischen beiden Nieren gelegene Körperchen, die nur manchmal durch eine schmälere oder breitere Brücke zur Vereinigung gelangen. Bei den von mir benützten Rajiden (Torpedo marmorata, Torpedo occellata, Raja batis, Raja punctata, Raja clavata) liegt gewöhnlich der eine größere Interrenalkörper rechts oder links ungefähr an der kaudalen Vereinigungsstelle beider Nieren, während auf der anderen Seite weiter kranialwärts am medialen Nierenrande zuweilen noch eine Reihe weiterer Körperchen gefunden wird. Wenn man mit den anatomischen Verhältnissen vertraut ist und auf das Vorkommen versprengter Interrenalkörper achtet, so kann man bei diesen Tieren mit großer Wahrscheinlichkeit eine totale Exstirpation des Interrenalgewebes ausführen.

Von 32 Versuchen habe ich in 27 Fällen keine Spur von Interrenalgewebe, in einem Falle einen etwa hirsegroßen und nur in 4 Fällen etwa erbsengroße Interrenalkörper bei der Sektion gefunden. Versuchstiere, welche schon in den ersten 48 Stunden nach der Operation zugrunde gingen, sind aus der Versuchsreihe von vornherein ausgeschieden worden, denn es zeigten sich in diesen Fällen stets Veränderungen, welche den Eintritt des Todes hinreichend erklären konnten. Abgesehen von der stärkeren Blutung und Zertrümmerung des Nierengewebes war vor allem das Durchschneiden der Bauchnähte und der dadurch bedingte Eingeweidekollaps häufig die Todesursache. In den gelungenen Experimenten zeigten die operierten Tiere in den ersten 3—4 Tagen nach der Operation keinerlei wahrnehmbare Veränderung in ihrem Befinden. Die ersten Erscheinungen traten ungefähr am 7. bis 8. Tage auf. Die Tiere sind zunächst durch ihre geringere Lebhaftigkeit und Beweglichkeit aufgefallen. Das spontane Herumschwimmen im Bassin ist zunehmend seltener geworden. Die Tiere waren weiters auffallend blasser gefärbt, als die mit ihnen im gleichen Bassin gehaltenen Kontrolltiere. 14—18 Tage nach der Operation war bereits eine so hochgradige Muskelschwäche zu konstatieren, daß die Tiere fast auf keine Weise mehr zum Schwimmen zu bewegen waren. Sie lagen zumeist, in ihrer Hautfarbe stark abgeblaßt, den ganzen Tag über in einer Bassinecke und nahmen auch keine Nahrung auf. Auch auf Reize reagierten solche Tiere kaum mehr. Spätestens 3 Wochen post operationem gingen solche ihrer Interrenalorgane beraubten Rajiden unter den Erscheinungen allgemeiner Prostration zugrunde. Bei der Sektion fand sich keine nachweisbare Todesursache. Der Magen war stets leer und die Blutfarbe blaß.

Von jenen 5 Fällen, wo Reste von Interrenalgewebe unabsichtlich zurückgelassen wurden, blieb nur ein Tier, das bei der Sektion einen erbsengroßen Interrenalkörper hatte, ohne Zeichen von Muskelschwäche länger als 4 Wochen am Leben und wurde dann getötet. In diesem Falle sowie

bei den übrigen 4 unter den Zeichen des Mangels der Interrenalkörper zugrunde gegangenen Tieren fand sich eine histologisch deutlich nachweisbare Hypertrophie der zurückgelassenen Reste.

Durch diese Versuche glaube ich wohl einwandfrei den Beweis erbracht zu haben, daß die Ausrottung des Interrenalgewebes allein mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar ist und unter Erscheinungen zum Tode führt, welche den nach der Nebennierenexstirpation zu beobachtenden an die Seite zu stellen sind.

Mit meinen Versuchen an Knorpelfischen stehen aber die Versuchsergebnisse von *Pettit* und dann von *S. Vincent* an Knochenfischen anscheinend in einem auffallenden Widerspruch. Diese Forscher fanden, daß Aale, denen sie die Nebennieren exstirpierten, noch Monate nach der Operation lebten und keine Veränderungen in ihrem Verhalten darboten. Als Nebenniere der Knochenfische betrachteten sie die ausschließlich aus Interrenalgewebe bestehenden, an der ventralen oder dorsalen Fläche der Nieren gelegenen *Stannius*schen Körperchen. Die Versuche am Aal würden das Gegenteil dessen beweisen, was ich an Selachiern feststellen konnte. Dieser Widerspruch schien mir um so bedeutungsvoller, als ich mit Rücksicht auf die genaue Versuchsanordnung und die völlige Übereinstimmung in den Angaben von *Pettit* uud *Vincent* eine mangelhafte Beobachtung oder Versuchsfehler irgendwelcher Art für denselben nicht verantwortlich machen konnte. Aus dem gleichen Grunde schien mir eine Wiederholung der Versuche kaum irgend welche neue Ergebnisse zu versprechen, so daß ich zunächst eine Erklärung für das differente Verhalten von Teleostiern und Selachiern nicht auffinden konnte. Durch die exakte anatomische Arbeit von *Giacomini* ist aber in neuester Zeit dieser Widerspruch in befriedigender Weise aufgeklärt worden. *Giacomini* weist gerade beim Aal nach, daß neben den *Stannius*schen Körperchen und dem in der Nähe derselben gelegenen versprengten Interrenalgewebe, welches er das hintere oder kaudale Interrenalorgan nennt, noch ein vorderes kraniales Interrenalsystem in Form von einzelnen Körperchen am vorderen Rand der Kopfniere, den hinteren sowie den vorderen Kardinalvenen angelagert, ein konstantes Vorkommnis darstellt. Überblickt man die große Ausbreitung dieses vorderen Interrenalsystems und betrachtet man die große Menge des vorhandenen Interrenalgewebes, so gelangt man zu der Überzeugung, daß die Versuche, in welchen beim Aal die *Stannius*schen Körperchen entfernt worden sind, für die Frage der Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes keine Beweiskraft besitzen können. Denn es sind stets große Anteile dieses Organsystems zurückgeblieben, welche das Überleben der Tiere hinreichend verständlich machen.[1])

---

[1]) Daß *S. Vincent* noch in seinem vor kurzem erschienenen Sammelreferate (*Asher-Spiro,* Ergebnisse der Physiologie, 9. Jahrg., 1910, S. 537) seine Versuche am Aal meinen Ergebnissen an Selachiern entgegenstellt und zu dem Schlusse gelangt, daß die Rinde der Nebenniere für das Leben der Tiere nicht wesentlich ist, dürfte wohl so zu erklären sein, daß *Vincent* die schöne anatomische Arbeit von *Giacomini* aus dem Jahre 1908 noch nicht kennt.

Symptomatologie des Nebennierenausfalles.

Die bei den verschiedenen Tierarten nach der Nebennierenentfernung auftretenden Symptome werden von den Autoren nicht übereinstimmend geschildert. Es liegt dies hauptsächlich daran, daß es bei der kurzen Lebensdauer der operierten Tiere oft schwer zu entscheiden ist, was auf den Wegfall der Organfunktion und was auf die mit dem operativen Eingriff in Zusammenhang stehenden eventuellen Komplikationen zurückzuführen ist. Überdies ist das Krankheitsbild des Nebennierenausfalles selbst keineswegs einheitlich und derart klar umschrieben, daß eine sichere Abgrenzung möglich wäre. Wenn von einer unmittelbar nach der Operation einsetzenden schweren Erkrankung berichtet wird, die sich in hochgradiger Muskelschwäche, schwerer nervöser Depression bis zu lähmungsartigen Zuständen, in herabgesetzter Herz- und Atemarbeit, Abnahme der Körpertemperatur manifestiert, so ist wohl in erster Reihe daran zu denken, daß hier Folgezustände des schweren operativen Eingriffes vorliegen.

Bei einwandfreier Operationstechnik sieht man nämlich im Anschluß an die Exstirpation und nach dem Erwachen der Tiere aus der Narkose kein einziges dieser Symptome und die operierten Tiere sind nach einigen Stunden von normalen nicht zu unterscheiden. Entfernt man die vorher unter die Haut dislozierten Organe ohne Narkose, dann ist das seiner Nebennieren beraubte Tier ganz frisch und bleibt es in den nächsten 1 bis 2 Tagen. Erst am zweiten und gewöhnlich sogar erst am 3. Tage zeigt sich veränderte Freßlust, etwa 24—48 Stunden vor dem am 4. bis 6. Tage post operationem eintretenden Tode verliert das Tier seine Frische, hat traurige Augen, bleibt ruhig sitzen und nimmt keine Nahrung mehr auf. Von jetzt ab nimmt auch die Apathie und die Muskelschwäche erheblich zu, und bei Bewegungen ist große Unsicherheit und Steifigkeit der Hinterbeine zu bemerken. Weiters tritt hochgradige Prostration auf, das Tier kann sich nicht mehr vom Platze bewegen, hat eine schlaffe Parese der Hinterbeine und liegt in eigentümlich gestreckter Stellung der vorderen und hinteren Extremitäten mit dem Bauche platt auf dem Boden auf. In dieser Phase ist die Körpertemperatur tief herabgesetzt, die Respiration wird zunehmend schwerer und angestrengter, die Herztätigkeit ist unregelmäßig und schwach, und unter diesen paralytischen Erscheinungen geht das Tier zugrunde. Präterminal sind zuweilen vereinzelte Muskelzuckungen, seltener Konvulsionen zu beobachten.

Betrachten wir nun die einzelnen Symptome genauer.

Dem als Initialerscheinung beschriebenen Sinken der Körpertemperatur um 2 bis 4 Grade sofort nach der Operation kommt kaum irgendeine Bedeutung zu.

Der Temperaturabfall ist auch am nächsten Tage bereits verschwunden und das operierte Tier hat normale Temperatur. Diese primäre Temperaturerniedrigung ist auch bei den nach meinem Verfahren operierten Tieren niemals zu beobachten gewesen. Nur bei durch Blutung, lange Narkose etz. komplizierten Operationen geht die initiale Temperatursenkung in eine kontinuierlich andauernde und fortschreitende über. Im allgemeinen beginnt aber die Temperatur erst 48 Stunden vor dem Tode zu sinken, zu einer Zeit, als sich bereits Erscheinungen der Asthenie zeigen. Von da ab ist der Abfall progredient. Man beobachtet statt der Norm von 39° Rektumtemperaturen von 34°

und ante exitum von 30° und darunter. *Hultgreen* und *Andersson* betrachten den steilen Fall der Temperaturkurve vor dem Tode als charakteristisch für die durch die Exstirpation der Nebenniere zugrunde gegangenen Tiere.

Mit größerer Berechtigung ist als kennzeichnend die nach der Exstirpation der Nebennieren eintretende Abmagerung anzusehen. Die Abnahme des Körpergewichtes ist sofort nach der Operation erheblicher, später langsam. Wenn auch ein Teil des Gewichtsverlustes auf den Mangel an Freßlust und das spätere vollständige Fasten der Tiere zurückzuführen ist, so muß doch ein Zusammenhang zwischen Wegfall der Nebennieren und Körpergewichtsabnahme angenommen werden, wenn man fast von allen Experimentatoren übereinstimmend vernimmt, daß auch nach einseitiger Nebennierenexstirpation die Tiere in der ersten Zeit einen erheblichen Gewichtsverlust erleiden und erst 2—3 Wochen wieder eine Zunahme erfahren. Es muß hervorgehoben werden, daß Darmstörungen und Durchfall im allgemeinen nicht zu beobachten sind.

Untersuchungen des Stoffwechsels und systematische Harnuntersuchungen an nebennierenlosen Tieren liegen bisher nur in spärlichem Ausmaße vor. Nach *Alezais* und *Arnaud* soll im Harn nebennierenloser Kaninchen die Menge der Phosphate vermehrt sein. *Nothnagel* betrachtet die nach Zerstörung der Nebennieren bei Kaninchen zuweilen nachweisbare starke Indikanreaktion des Harns durch Nebenumstände bedingt. Von manchen Autoren wird das Bestehen einer Polyurie behauptet.

Untersuchungen über den Eiweißumsatz sind zuerst von *Hultgreen* und *Andersson* an Kaninchen und Katzen nach einseitiger und beiderseitiger Nebennierenexstirpation ausgeführt worden. Es konnte festgestellt werden, daß dieser Eingriff auf den Eiweißumsatz keinen Einfluß ausübt. Wenn die Tiere Nahrung aufnehmen, dann zeigt die an Kohlehydraten reiche Nahrung auch bei nebennierenlosen Tieren seine eiweißsparende Eigenschaft. Beim Fehlen der Nahrungsaufnahme verhält sich der Eiweißzerfall nicht anders, als beim einfach hungernden Tier.

Über den Kohlehydratstoffwechsel nebennierenloser Tiere liegen aus neuester Zeit einige bemerkenswerte Angaben vor. Zunächst berichteten *Bierry* und *Malloisel* (1908) über Hypoglykämie bei nebennierenlosen Hunden. *O. Porges* fand dann, daß einige Stunden nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation der Zuckergehalt des Blutes auf unternormale Werte absinkt. Auch bei drei addisonkranken Menschen konnte er unter dem Mittelwerte der Norm liegende Blutzuckerwerte feststellen. *Frank* und *Isaak* haben auf Grund ihrer Kaninchenversuche den Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und Mangel der Nebennieren bestritten; doch können ihre Versuche nicht als einwandfrei betrachtet werden.

Eppinger, *Falta* und *Rudinger* zeigten, daß das Phloridzin bei nebennierenlosen Hunden eine nur geringfügige Glykosurie hervorruft. Sie machten ferner bei Fällen von Morbus Addisoni die Beobachtung einer auffallend hohen Zuckertoleranz, während *L. Pollak* bei einem Addisonkranken durch 2 *mg* Adrenalin keine Glykosurie erzeugen konnte. Die gleiche Dosis führte bei anderen Versuchspersonen regelmäßig zur Zuckerausscheidung.

André Meyer berichtete über Erfolglosigkeit der Piqûre nach der Nebennierenexstirpation und dieser Befund ist von *Kahn* bestätigt worden.

In der Nebenniere, oder richtiger in den Adrenalin sezernierenden Geweben könnte demnach ein Organ für die Blutzuckerregulation erblickt werden.

In einer vorläufigen Mitteilung (17. Dezember 1909) berichtet *O. Schwarz* über einige Ausfallserscheinungen nach Exstirpation beider Nebennieren. Er konnte an geschlechtsreifen männlichen Ratten, welche bekanntlich die Entfernung beider Nebennieren ohne eigentliche Krankheitssymptome längere Zeit überstehen, feststellen, daß die glykosurische Wirkung des Phloridzins voll erhalten bleibt, daß aber das Phloridzin bei solchen Tieren toxische Eigenschaften entfaltet, die unter gewissen Bedingungen durch Adrenalin aufgehoben werden. Solche nebennierenlose Ratten zeigen ferner eine hochgradige Reduktion ihres Glykogenbestandes, eine Steigerung des Eiweißabbaues und trotzdem eine Gewichtszunahme.

Diese Befunde von *Schwarz* beanspruchen sicherlich ein besonderes Interesse. Sie sind aber meines Erachtens nicht als Ausfallserscheinungen der Nebennieren, sondern nur als Folgen des Ausfalles eines Teiles des Adrenalsystems zu betrachten. Manche Erscheinungen, wie insbesondere die auffällige Veränderung im Verhalten nebennierenloser Ratten, daß früher wilde und bissige Tiere nach der Operation zahm und ruhig geworden sind, könnten vielleicht auf die Funktionsverminderung des Interrenalgewebes bezogen werden. Die weißen Ratten sind keineswegs als klassisches Versuchsmaterial für das Studium der Nebennierenfunktion zu betrachten, wie *Schwarz* meint, sondern sind eben wegen des konstanten Vorkommens von Beizwischennieren für solche Untersuchungen, welche die Funktion der ganzen Nebenniere klarlegen wollen, wenig geeignet. Die nebennierenlosen Ratten sind eben nicht nebennierenlos, sondern zeigen gegenüber normalen Tieren nur eine Einschränkung ihres Adrenalsystems. Sie sind auch nicht als adrenalinfrei, sondern nur — und vielleicht auch nur zeitlich beschränkt — als adrenalinarm zu betrachten. Wissen wir doch insbesondere aus den Versuchen von *v. Haberer* und *Stoerk*, daß auch im Adrenalgewebe eine kompensatorische Hypertrophie im großen Ausmaße eintreten kann.

Im Anschlusse an die Mitteilung von *Schwarz* erwähnte *O. Porges*, daß auch er bei nebennierenlosen Hunden einen Glykogenschwund nachweisen konnte.

Diese Beobachtungen in Zusammenhalt mit den später noch zu besprechenden Versuchen über die glykosurische Wirkung des Adrenalins weisen darauf hin, daß die innere Sekretion des Adrenalsystems sowohl für die Mobilisierung des Blutzuckers als auch für die Neubildung des Glykogens im Tierkörper von Bedeutung ist.

Das hervorstechendste Symptom des Nebennierenausfalls ist unzweifelhaft die Muskelschwäche, Asthenie und Apathie, die gegen das Lebensende bis zur vollständigen Lähmung zunimmt. Besonders auffallend ist bei Fröschen nach Nebennierenexstirpation die große Trägheit der Muskelbewegungen schon am zweiten Tage nach der Operation, die schließlich in eine Lähmung der hinteren Extremitäten übergeht. *Abelous* und *Langlois* haben diesen Zustand mit der Kurarevergiftung verglichen, denn sie fanden, daß bei nebennierenlosen Tieren die indirekte elektrische Erregbarkeit der Muskeln vom Nerven aus in der letzten Zeit vor dem Tode erloschen ist, während die direkte Erregbarkeit noch bestand. Diese Angaben konnten aber von späteren Untersuchern (*Gourfein*, *Hultgreen* und *Andersson*, *Biedl*) weder an Fröschen noch an Warmblütern bestätigt werden. Es muß ausdrücklich betont werden, daß das Krankheitsbild des Neben-

nierenausfalls weder anfangs, wo nur hochgradige Muskelschwäche und Prostration, noch später, wo bereits Paresen und komplette Paralysen vorhanden sind, mit der Kurarevergiftung irgendeine Ähnlichkeit aufweist. Hingegen ist die zuerst von *Albanese* gefundene leichte Ermüdbarkeit der nebennierenlosen Tieren und große Empfindlichkeit gegenüber stärkeren Muskelanstrengungen durchaus zu bestätigen. Wenn man solche Tiere zu einer erheblicheren Muskelarbeit zwingt, so wird ihre Lebensdauer sehr verkürzt, ja manche Tiere stürzen während stärkerer Körperbewegungen plötzlich tot zusammen.

Weiters wird über eine besondere Toxizität des Blutes nebennierenloser Tiere berichtet. Nach *Brown-Séquard* soll das Blut solcher Tiere bei anderen Tieren der gleichen Art, welche gleichfalls ihrer Nebennieren beraubt wurden, das Leben verkürzen, während das Blut gesunder Tiere ihre Lebensdauer verlängere. *Abelous* und *Langlois* fanden dann bei Fröschen, Meerschweinchen und Hunden, daß nicht nur das Blut nebennierenloser Tiere, sondern auch alkoholische Extrakte ihrer Muskeln, besonders wenn diese tetanisiert wurden und endlich auch Extrakte tetanisierter Muskeln gesunder Tiere Erschöpfungserscheinungen hervorrufen, und bei epinephrektomierten Tieren den Eintritt des Todes beschleunigen. Gesunde Tiere zeigen nach intravenöser Injektion solcher Extrakte nur vorübergehende Vergiftungserscheinungen. *Boinet* und *Mariani* bestätigten diese Angaben. *Boinet* fand auch die übrigen Eingeweide nebennierenloser Tiere stark giftig, *Mariani* eine erhöhte Harntoxizität.

Mariani gibt an, daß die durch Nebennierenextrakt erzeugte Blutdrucksteigerung durch das Blut nebennierenloser Tiere sofort beseitigt wird. Nach *Strehl* und *Weiss* sollen Angaben vorliegen, denen zufolge man dem Blute nebennierenloser Tiere die toxische Wirkung durch Zusatz von Nebennierenextrakt benehmen könne. Auf Grund dieser Angaben, denen noch die Mitteilungen von *Soddu* über den günstigen Einfluß von Aderlaß und Kochsalzinfusionen bei entnebennierten Tieren angeschlossen werden können, wird die Ursache der eigenartigen Prostration und schließlich des Todes nebennierenloser Tiere in der Anhäufung von schädlichen, im Stoffwechsel vor allem in der Muskulatur entstandenen Produkten gesucht. Diese Versuche bildeten die Grundlage der Lehre, der zufolge die Nebennieren die Funktion haben, giftige, ihrer chemischen Natur nach noch unbekannte Substanzen, Abfallsprodukte des Stoffwechsels, unschädlich zu machen. Diese Entgiftungsaktion soll sich nach den Angaben von *Charrin* und *Langlois* auch gegenüber anderen Giften, wie Nikotin und Bakterientoxinen, äußern. Mit dieser antitoxischen Fähigkeit der Nebennieren, die später mit der sekretorischen in Kombination gebracht wurde, werden wir uns noch später beschäftigen.

Zurückkehrend zu den Symptomen des Nebennierenausfalls wäre noch das Verhalten der morphologischen Bestandteile des Blutes und die Frage nach dem Auftreten etwaiger Pigmentablagerungen nach der Nebennierenexstirpation zu besprechen.

Die ursprüngliche Anschauung von *Brown-Séquard*, daß die Todesursache nach der Nebennierenexstirpation eine Anhäufung von Pigmenten im Blut sei, wodurch Embolien und Hämorrhagien im Gehirn entstünden, fand bei den späteren Forschern keinen Anklang. Nur *Boinet* war der Meinung, daß nach Entfernung der Nebennieren sich im Blute und in

vielen Organen und Geweben ein schwarzes Pigment anhäufe und sprach demnach von einer experimentellen *Addison*schen Krankheit. Haut- und Schleimhautpigmentationen nach Zerstörung der Nebennieren konnte *Nothnagel* in 3 Fällen, *Tizzoni* in 13 Fällen (12mal bei einseitiger und 1mal bei doppelseitiger Exstirpation der Nebennieren) bei Kaninchen beobachten. *F.* und *S. Marino-Zucco* sahen 14—24 Tage nach der einseitigen Nebennierenexstirpation bei Kaninchen an rasierten Hautstellen linsengroße schiefergraue Flecken auftreten, die sich vergrößerten und nach 2 Monaten verschwanden. Ähnliche Pigmentierungen fanden sie nach Einimpfung von *Pfeiffer*schen Pseudotuberkelbazillen und *Eppinger*schen Cladothrix in die Nebennieren, sowie auch nach subkutaner Injektion von Neurin bei nicht albinotischen Kaninchen. Wie schon von verschiedenen Seiten betont wurde, sind aber alle diese Pigmentierungen nur als zufällige, bei nichtalbinotischen Kaninchen keineswegs seltene Befunde zu betrachten. Keiner der neuen Beobachter konnte bei Tieren im Anschluß an totale oder partielle Zerstörung der Nebennieren Pigmentanomalien mit Sicherheit konstatieren.

Auch im Blut fehlt jeder Anhaltspunkt zu einer Analogie mit den Anomalien bei der *Addison*schen Krankheit des Menschen. *Szymonowicz* fand nach der Epinephrektomie eine Vermehrung der roten Blutkörperchen, während *Boinet* von einer Verminderung der roten und Vermehrung der weißen Blutzellen berichtet. Doch konnten *Hultgreen* und *Andersson* in exakten Untersuchungen keine Veränderung des Blutes in bezug auf Hämoglobingehalt und Zahl der körperlichen Elemente feststellen.

Ausfall der Nebennierentätigkeit beim Menschen.

Ein vollkommener Ausfall der Nebennierentätigkeit beim Menschen wäre bei einem angeborenen Fehlen dieses Organes anzunehmen. Die in der älteren Literatur vorkommenden, übrigens recht spärlichen Angaben über den angeborenen Nebennierenmangel in Leichen von erwachsenen Individuen sind kaum verwertbar. In neuerer Zeit ist ein solcher Befund nur bei einem 40jährigen Phthisiker *(Martini)* und bei einem 6jährigen Knaben *(Averbeck)* erhoben worden, doch ist hierbei das Vorhandensein etwaiger akzessorischer Nebennieren nicht berücksichtigt worden. Auch einseitiger Nebennierenmangel, der ja nach den experimentellen Erfahrungen mit dem Fortbestande des Lebens vereinbar wäre, scheint außerordentlich selten zu sein.

Auf die hypoplastische Minderentwicklung des Organes hat bereits *J. F. Meckel* in vielen Fällen von Mißbildungen hingewiesen. *Weigert*, *Lomer*, *Zander* haben dann die Hypoplasie der Nebennieren als häufigen Befund bei gewissen Störungen der Hirnentwicklung, insbesondere bei Anencephalie und Hemicephalie erhoben. Nach *Zander* ist die Verkleinerung der Nebenniere dann zu erwarten, wenn die vorderen Partien der Großhirnhemisphäre zu einer gewissen Zeit des Embryonallebens zugrunde gehen. *Czerny* fand bei angeborenem Hydrocephalus in sämtlichen 5 untersuchten Fällen ein vollkommenes Fehlen der Marksubstanz bei erhaltener Rinde.

Totale Markaplasie wird auch bei erwachsenen Individuen als zufälliger Befund erwähnt *(Ulrich*, *Klebs)*. Es fanden sich in diesen Fällen atrophische, nur aus Rinde bestehende Nebennieren, während das Verhalten des extrakapsulären chromaffinen Gewebes nicht beachtet wurde.

Besonderes Interesse bieten die von *Wiesel* erhobenen Befunde von Hypoplasie des chromaffinen Systems in einem Falle bei einem 18jährigen kyphoskoliotischen Mädchen, das an Herzinsuffizienz zugrunde ging, das zweitemal bei einem plötzlichen Todesfall an Hitzschlag und ein drittes Mal bei einem 18jährigen Mann mit Status thymicolymphaticus. *Hedinger* teilte eine Reihe von plötzlichen Todesfällen im Status lymphaticus mit Hypoplasie des chromaffinen Systems mit.

Der akute Ausfall der Nebennieren beim Menschen wird nicht allzu selten durch Blutungen in das Organ hervorgerufen. An totgeborenen Kindern sind Befunde von Nebennierenblutungen anzutreffen, welche vielleicht intra partum entstanden sind. Aber auch im späteren Leben können Blutungen oder Vereiterungen die Nebennieren plötzlich zerstören.

Virchow hat auf das Symptomenbild dieser Nebennierenerkrankungen zum erstenmal aufmerksam gemacht. Es sind vor allem schwere nervöse Symptome, daneben auch peritonitische Erscheinungen, welche in diesen Fällen rasch zum Tode führen. Die Ursache der bei der Sektion nachweisbaren, gewöhnlich das Mark zerstörenden Blutungen können Traumen, Thrombosen und Embolien sein, in selteneren Fällen findet man akute Vereiterungen. Nur die Fälle von akuter Zerstörung der Nebennieren sind symptomatologisch einigermaßen mit der doppelseitigen Nebennierenexstirpation bei Tieren vergleichbar. In subakuten Fällen fehlen zumeist auch die Hautpigmentierungen nicht.

Größere Bedeutung beanspruchen die Fälle von chronischer Zerstörung der Nebennieren. In neuester Zeit hat *Bittorff* die Fälle von chronischer Nebenniereninsuffizienz in zwei Gruppen geteilt, je nachdem eine primäre Erkrankung des Organes durch Atrophie, Hypoplasie oder Zirrhose des Organes bestand oder eine Insuffizienz erst sekundär durch Tuberkulose, Syphilis oder Tumoren herbeigeführt wurde. Er konnte in der Literatur 47 Fälle von primärer Atrophie der Nebennieren auffinden und diesen fünf Fälle eigener Beobachtung (zwei derselben waren nur klinische) beifügen. Anatomisch sind diese Fälle entweder einfache Atrophien oder chronisch entzündliche bindegewebige Zirrhosen der Nebennieren. Die Lokalisation dieser degenerativen Veränderungen betrifft nicht einen bestimmten Abschnitt des Organes. Manchmal ist nur die Rinde allein, häufiger die Marksubstanz allein, zumeist beide Teile in ungleichem Maße ergriffen. Klinisch zeigten alle diese Fälle die Symptome der *Addison*schen Krankheit in mehr oder weniger deutlich ausgesprochenem Maße, insbesondere konnte die Hautpigmentierung niemals vollkommen vermißt werden.

Diesen relativ seltenen primären Erkrankungen der Nebennieren stehen die viel häufigeren sekundären, **die Grundlagen des echten Morbus Addisonii** gegenüber. Der typische anatomische Befund ist hierbei die Tuberkulose beider Nebennieren, die entweder mit tuberkulösen Erkrankungen anderer Organe oder seltener ganz isoliert nur an den Nebennieren vorliegt. Zumeist findet man eine totale oder fast vollständige Verkäsung, schwielige Induration mit kalkiger Einlagerung oder käsiger Erweichung. Seltener sind syphilitische Erkrankungen der Nebennieren sowie Tumoren beobachtet worden.

Diese typische hochgradige Nebennierendestruktion findet sich jedoch nicht in allen Fällen. *Lewin* konnte schon im Jahre 1885 in einer Zusammenstellung von 381 Fällen von typischer *Addison*scher Krankheit

die Nebennieren nur in 281 Fällen erkrankt, in 37 Fällen intakt finden. In einer späteren Veröffentlichung fand er in 316 neuen Fällen die Nebennieren in 25 Fällen gesund. Das Vorkommen klinisch sicherer Fälle von *Addison*scher Krankheit ohne Nebennierenerkrankung, sowie die Beobachtung von pathologischen Veränderungen im Sympathicus führten dazu, die Bedeutung der Nebennierenerkrankung für die Pathogenese des *Addison*schen Erscheinungskomplexes zu leugnen und bei dem Zustandekommen desselben dem Sympathicus eine ausschlaggebende Bedeutung zuzusprechen. Nach kritischer Sichtung des vorhandenen Materials kam allerdings *v. Kahlden* (1896) zu dem Ergebnisse, daß die meist leichten, seltener schwereren Veränderungen im Sympathicus, beziehungsweise im Rückenmark eine pathogenetische Bedeutung nicht besitzen können.

Die nervöse oder Sympathicustheorie der *Addison*schen Krankheit ist in ihrer ursprünglichen Form, der zufolge eine pathologisch nachweisbare Affektion des Nervensystems vorliegt, heute wohl allgemein verlassen. Eine gewisse Bedeutung des Sympathicus wird von *Neusser* damit zugegeben, daß er die *Addison*sche Krankheit für eine Systemerkrankung hält, die von jedem Punkt der Kette: Rückenmark, Sympathicus, Nebenniere ihren Ausgang nehmen kann. Die Stütze der *Neusser*schen Auffassung bildete vor allem der von mir erbrachte Nachweis, daß der Splanchnicus gefäßerweiternde und vielleicht auch sekretorische Fasern für die Nebennieren enthält.

In neuerer Zeit erhielt die Sympathicustheorie in einem gewissen Sinne eine festere Begründung, allerdings auch gleichzeitig eine den gegenwärtigen anatomisch-entwicklungsgeschichtlichen Kenntnissen angepaßte Umänderung durch *Wiesel*, welcher nicht so sehr das sympathische Nervensystem, als vielmehr das mit diesem genetisch, anatomisch und funktionell verbundene Adrenalsystem für die Pathogenese der *Addison*schen Krankheit verantwortlich macht. *Wiesel* beschreibt in sechs Fällen von Morbus Addisonii schwere degenerative Veränderungen und sogar Untergang der chrombraunen Zellen nicht nur in der Marksubstanz der Nebenniere, sondern auch in dem freien Anteile des Adrenalsystems am Sympathicus. In einem Falle von doppelseitiger schwerer Tuberkulose der Nebennieren, wo keine *Addison*schen Symptome bestanden, war nicht nur kein Fehlen, sondern sogar eine Hyperplasie des chrombraunen Gewebes zu konstatieren. Wenn man auf Grund dieser Befunde die *Addison*sche Krankheit als eine primäre Erkrankung des chrombraunen Gewebes betrachtet, so verlieren alle älteren Beobachtungen von „Morbus Addisonii mit intakter Nebenniere" ihre Bedeutung, einerseits wegen der mangelhaften anatomischen Untersuchung, welche sich auf das heute bedeutungsvoll erscheinende Adrenalsystem begreiflicherweise nicht erstrecken konnte, und weiters wegen der Möglichkeit, daß manchmal der intrakapsuläre Anteil des Adrenalsystems, das Nebennierenmark, zunächst verschont bleiben konnte und nur die sonstigen freien Anteile des Systems primär oder stärker erkrankt waren. Andererseits wären die Fälle von „Nebennierenerkrankung ohne *Addison*sche Symptome" jetzt so zu erklären, daß hier eben nur die Rinde affiziert war. Bestanden aber tatsächlich krankhafte Veränderungen in der Marksubstanz, so konnten ja die übrigen Anteile des Adrenalsystems noch zur Genüge funktionieren.

Eine Bestätigung der *Wiesel*schen Befunde liegt bisher von *Beitzke* vor, doch haben sich *v. Hansemann* und *Karakascheff* gegen die *Wiesel*sche An-

schauung ausgesprochen. Der letztere Autor vertritt sogar die Auffassung, daß nicht das chromaffine Gewebe, sondern die Erkrankung der Rindensubstanz das Wesentliche bei dem Zustandekommen der *Addison*schen Krankheit sei. Er beschreibt einen Fall, indem es trotz totaler Verkäsung beider Nebennieren nicht zur *Addison*schen Krankheit gekommen war. Hier fand sich aber eine akzessorische, nur aus Rindensubstanz bestehende Nebenniere, eine Beizwischenniere, vor. Allerdings sind *Bittorff* und *Beitzke* der Meinung, daß *Karakascheff* mit seinen Untersuchungen weder die Ansicht *Wiesel*s widerlegt, noch seine eigene Auffassung von der maßgebenden Rolle der Rindenzerstörung bewiesen hat. *Bittorff* ist auf Grund der bereits erwähnten Ergebnisse über die Lokalisation der atrophischen Erkrankungen der Nebenniere und mit Rücksicht auf einen Fall, in welchem bei nur teilweiser Zerstörung der Nebenniere durch Hypernephrommetastasen deutliche Zeichen der *Addison*schen Krankheit bestanden, trotzdem das chromaffine Gewebe intakt war, der Anschauung, daß die einseitige Betonung des chromaffinen Systems für die Pathogenese der *Addison*schen Krankheit nicht berechtigt ist. Gegen die *Wiesel*sche Ansicht sprechen, wie schon *Karakascheff* und *Bittorff* hervorgehoben haben, am meisten die eigenen Befunde *Wiesel*s und jene *Hedinger*s von hochgradiger Hypoplasie des chrombraunen Systems, in welchen keine Zeichen von *Addison*scher Krankheit beobachtet werden konnten.

Große Schwierigkeiten bieten für die *Wiesel*sche Lehre vor allem die typischen Fälle von *Addison*scher Krankheit, wo eine totale Zerstörung der Nebenniere, häufig auch eine stärkere Destruktion der Rinde bei relativ gut erhaltenem Marke vorgefunden wird. In diesen Fällen können beträchtliche Anteile der Marksubstanz und des extrakapsulären chromaffinen Gewebes intakt geblieben sein. Zur Erklärung solcher Fälle muß *Wiesel* die Hilfsannahme machen, daß mit Rücksicht auf die nahen topischen Beziehungen und die gemeinsame Gefäßversorgung von Rinde und Mark die Erkrankung der Corticalis nur eine sekundäre Folge der primären Affektion des Adrenalsystems sei. Solange für diese Anschauung keine zwingenden Gründe beigebracht werden, muß man aber auch jene Erklärung als zulässig anerkennen, welche nicht einen bestimmten Anteil, sondern die Nebennieren als ganzes Organ für die Pathogenese der *Addison*schen Krankheit bestimmend hält. Ob das Mark oder die Rinde primär betroffen sind, wäre nach dieser Auffassung irrelevant. Die Funktionsstörung eines Teiles hat stets die des anderen zur Folge. Die bis zur partiellen oder totalen Zerstörung gediehene Erkrankung des ganzen Organes führt zum typischen Krankheitsbilde.

Wie schon *Neusser*, steht auch *Bittorff* auf dem Standpunkte, daß die Funktionsstörung der Nebennieren nicht nur durch eine Erkrankung des Organes selbst, sondern auch durch eine Affektion der seine Funktion regelnden sekretorischen Nerven hervorgerufen werden könne. Die Fälle von scheinbar gesunden Nebennieren beim Morbus Addisonii wären durch die Annahme einer primären Erkrankung der sekretorischen Nerven zwanglos erklärt. Es wird übrigens von *Bittorff* und neuerdings von *Beitzke* darauf hingewiesen, daß in der neueren Literatur beweisende Beobachtungen dieser Art nicht vorliegen, und daß die Häufigkeit dieser Fälle in umgekehrtem Verhältnisse steht zu der Genauigkeit, mit der sie untersucht worden sind.

Die Fälle von einseitiger partieller Zerstörung der Nebennieren ohne *Addison*sche Symptome werden verständlich, wenn man das Vorhandensein von mehr oder minder großen Mengen funktionstüchtigen Nebennierengewebes und andrerseits das Vorkommen akzessorischer Nebennieren berücksichtigt. Für die Fälle von einseitiger Nebennierenerkrankung mit *Addison*schen Erscheinungen ist die Erklärung keineswegs einfach. Während *Neusser* an eine reflektorische Beeinflussung des gesunden Organes durch das kranke denkt, nimmt *Bittorff* eher eine chemische Beeinflussung an und verweist hierbei auf die Analogien mit den sog. reflektorischen Anurien und ähnlichen Symptomen von doppelseitigem Ausfall der Nierentätigkeit bei einseitiger Nierenerkrankung, ferner auf jene Beobachtungen, in welchen bei einseitiger Nebennierentuberkulose nach Entfernung der kranken Nebenniere der bestehende Morbus Addisonii geheilt wurde.

Zieht man die Erfahrungen des Tierexperiments heran, so kann man in diesen eine Stütze für diese Anschauung nicht finden. Bei einseitiger Nebennierenzerstörung beobachtet man nämlich keinerlei Anzeichen einer gestörten Tätigkeit des intakten Organs, keine Insuffizienz der bleibenden Nebenniere. Man sieht vielmehr im Gegenteil eine funktionelle Mehrleistung, die weiterhin auch zur anatomischen Hypertrophie des Paarlings führt. Die Pathogenese des Morbus Addisonii bei einseitiger Nebennierenerkrankung bedarf demnach noch einer weiteren Aufklärung.

In einer günstigeren Situation befinden wir uns gegenüber jenen namentlich früher viel diskutierten Fällen, in welchen bei scheinbar völligem Fehlen von *Addison*schen Symptomen bei der Sektion eine mehr weniger vollständige Zerstörung der Nebennieren angetroffen wird. Es ist von *Bittorff* mit Recht darauf hingewiesen worden, daß es sich hierbei zumeist um klinisch nicht genau beobachtete Fälle handelte und hauptsächlich um solche, in welchen aus dem Fehlen der Hautpigmentierung allein auf ein Fehlen der *Addison*schen Krankheit geschlossen wurde, während die anderen Krankheitszeichen keine Beachtung fanden. Nur genaue klinische Beobachtungen könnten hier verwertbare Ergebnisse liefern. Dann aber muß auch noch berücksichtigt werden, daß mit der Destruktion der Nebennieren nur ein allerdings beträchtlicher Anteil der sie bildenden Organsysteme weggefallen ist. Das Adrenalsystem erfährt nur eine vielleicht nicht einmal beträchtliche Einschränkung. Aber auch von dem Interrenalgewebe können noch beträchtliche, allerdings bei verschiedenen Individuen verschieden große Anteile in Form von Beizwischennieren vorhanden sein.

Wenn wir das über die pathologische Anatomie der *Addison*schen Krankheit Vorgebrachte resümieren, gelangen wir zum Schlusse, daß die von *Addison* vertretene Anschauung, der zufolge dem Krankheitsbilde eine anatomische Erkrankung der Nebennieren zugrunde liegt, für die meisten Fälle zutrifft und daß wir nur in Ausnahmsfällen eine im anatomischen Befunde nicht begründete Funktionsstörung dieses Organes zu postulieren haben. Die pathologische Anatomie der *Addison*schen Krankheit ist aber, wenigstens bis heute, nicht imstande, uns eine Aufklärung über die Bedeutung der einzelnen Teile der Nebennierensysteme zu liefern. Wir können, bisher wenigstens, nicht behaupten, daß der Wegfall eines bestimmten Nebennierensystems die Ursache der Krankheit sei, noch weniger aber können wir aus den pathologisch-anatomischen Befunden beim Menschen auf die funktionelle Einheitlichkeit der Nebennieren schließen.

Die Symptomatologie des Morbus Addisonii.

Die von *Addison* gegebene Schilderung der Krankheitserscheinungen bei chronischer Zerstörung der Nebennieren des Menschen ist eine derart prägnante und umfassende, daß die eingehenden klinischen Studien dieser Krankheit im Verlaufe des letzten halben Jahrhunderts die Symptomatologie nur schärfer präzisieren, doch eigentlich nicht wesentlich bereichern konnten.[1])

Über die Genese der einzelnen Symptome konnte leider das hierzu in erster Reihe berufene Tierexperiment keine völlig befriedigenden Aufklärungen liefern. Schon bei Besprechung der Symptome, welche nach Zerstörung der Nebenniere bei Tieren beobachtet werden, wurde hervorgehoben, daß eine Analogie des Symptomenbildes, wie wir eine solche beispielsweise beim Ausfall der Schilddrüsentätigkeit bei Tieren und beim Menschen gesehen haben, hier nicht zu bestehen scheint. Gegenüber den wohl charakterisierten Erscheinungen des Morbus Addisonii beim Menschen sehen wir bei den Tieren nur undeutliche, wenig abgrenzbare Symptome des akuten Nebennierenausfalls. Diese Differenzen könnte man am ehesten noch durch die wesentlichen Unterschiede in der Zeitdauer des Funktionsausfalles in beiden Fällen erklären. Man könnte annehmen, daß beim Tier nach der akuten Zerstörung der Nebennieren für die Entwicklung chronischer Krankheitserscheinungen kein genügender Zeitraum gegeben ist. Nachdem aber die partielle Destruktion der Nebenniere zu reparatorischen Vorgängen und zur vikariierenden Funktion der hinterbliebenen Anteile führt, fehlt uns die Möglichkeit, einen chronisch progredienten Funktionsausfall der Nebennieren experimentell zu erzeugen und so die konsekutiven Symptome näher zu studieren.

Nachdem die physiologischen Erscheinungen der Nebennierenexstirpation den Symptomen des Morbus Addisonii keineswegs gleichen, sind wir nur darauf angewiesen, die einzelnen Symptome der *Addison*schen Krankheit mehr oder weniger hypothetisch durch den Ausfall der Funktion der Nebenniere zu deuten.

Auf Grund der Erfahrungen über die physiologische Wirkung des inneren Sekretes des Adrenalsystems wären die H y p o t o n i e, die Herabsetzung des Blutdruckes und die konsekutiven Erscheinungen der Hirnanämie als F o l g e n d e s W e g f a l l s o d e r d e r E i n s c h r ä n k u n g d e r F u n k t i o n d e s A d r e n a l s y s t e m s am leichtesten verständlich. Die A d y n a m i e, die hochgradige Muskelschwäche bei der *Addison*schen Krankheit, welche *Langlois* auch objektiv mit Hilfe der *Mosso*schen Ergographen nachweisen konnte, war man auch geneigt, durch das Fehlen des tonisierenden Nebennierensekretes zu erklären. Auf Grund der näheren Kenntnisse über die physiologischen Wirkungen des Adrenalins sind wir aber nicht berechtigt, dieser Substanz einen den Tonus der quergestreiften Muskulatur beherrschenden Einfluß zuzuschreiben. Wie wir sehen werden, wirkt das Adrenalin nur auf sympathische Nervenendigungen erregend. Die Erklärung der muskulären Asthenie beim Addison ist nur mit Hilfe von komplizierteren Hypothesen zu finden. Am ehesten wäre noch daran zu denken, daß durch den Wegfall des für den Kohlehydratstoffwechsel notwendigen Adrenalins die Verwertung des zur für die Muskelarbeit notwendigen Glykogens eine Einbuße erfahren hat.

---

[1]) Eine umfassende Darstellung der Klinik der Nebennierenerkrankungen findet sich in den Monographien von *Bittorff*, sowie von *v. Neusser* und *Wiesel*.

Die asthenischen Symptome und die gastrointestinalen Störungen werden von manchen auf den Wegfall der entgifteten Tätigkeit der Nebennierenrinde zurückgeführt. Das einzige Symptom, das beim Menschen wie beim Tier auf den Ausfall der Nebennierenfunktion mit Sicherheit folgt, ist die Abmagerung. Wir sind über die Veränderungen des Stoffwechsels, welche zur Abmagerung beim Tier führen, allerdings bisher noch nicht unterrichtet. Die beim Menschen mit *Addison*scher Krankheit vorliegenden spärlichen Stoffwechseluntersuchungen sind zur Klarstellung der Frage auch nicht hinreichend.

Die Entstehung der Pigmentierungen an der Haut und den Schleimhäuten, die typische Bronzehaut (Melanodermie), bietet für die Erklärung die größten Schwierigkeiten. Nochmals sei betont, daß es bisher nicht gelungen ist, eine Pigmentierung bei Tieren experimentell einwandfrei herbeizuführen. Die Pigmentierung der Haut ist ein ziemlich konstantes und häufig sehr frühzeitiges Symptom des Morbus Addisonii. Sie zeigt sich am Gesicht, an den Händen, ergreift dann Hals und Arme und schreitet weiter auf den Rumpf und die untere Extremitäten fort. Die normal pigmentierten Hautstellen sind gewöhnlich früher und stärker befallen. Für die Pigmentverteilung auf der Haut sind äußere Einflüsse (stärkere Sonnenbestrahlung, Reibung und Druck) von Einfluß. Noch charakteristischer als die Haut- sind die Schleimhautverfärbungen der Wangen-, Lippen- und Gaumenschleimhaut und der Conjunctiva. Anatomisch ist das Pigment hauptsächlich in den Zellen des Rete Malpighii gelagert und wird nach den vorliegenden Untersuchungen (*v. Kahlden, Riehl, Schmorl*) durch Wanderzellen (Chromatophoren) aus den Blutgefäßen der Cutis in das Rete Malpighii gebracht. Es bildet sich fast ausschließlich in den unteren Epithelschichten, während die obersten Zelllagen gewöhnlich pigmentfrei sind.

Das Pigment ist eisenfrei und in seiner chemischen Konstitution nicht näher bekannt, doch allem Anscheine nach mit jenem bei sonstigen Hautpigmentierungen identisch. In bezug auf seine Entstehung wird ziemlich allgemein eine farblose Vorstufe im Blute angenommen, von mancher Seite auch eine autochthone Entstehung im Epithel für möglich gehalten. Das Zustandekommen der Pigmentierung beim Morbus Addisonii wird solange keine befriedigende Erklärung finden, als wir über den physiologischen Vorgang der Pigmentation noch ungenügend unterrichtet sind. Sie wurde von einer Seite auf die beim Morbus Addison bestehende vermehrte Blutkörperchenzerstörung sowie auf die durch den herabgesetzten Blutdruck bedingte Verlangsamung des Blutstromes in der Haut zurückgeführt. Doch fehlt für diese Annahme jeder Beweis.

In neuerer Zeit wird das *Addison*sche Pigment mit dem Adrenalin in Beziehung gebracht. *v. Fürth* und *H. Schneider* haben gezeigt, daß Tyrosin auf Zusatz von Tyrosinase eine rötliche, dann violette und schließlich eine tintenschwarze Färbung annimmt. *Neuberg* fand dann, daß das Extrakt eines melanotischen Nebennierentumors auf Adrenalin unter Farbstoffbildung einwirkte und er konnte im Tintenbeutel der Säpien ein Ferment finden, welches das Adrenalin in ein schwarzes Oxydationsprodukt umwandelt. Mit Rücksicht darauf, daß von *Halle* und *Fränkel* das Tyrosin als die Muttersubstanz des Adrenalins betrachtet wird, vertritt *Adami* die Anschauung, daß bei den Erkrankungen der Nebennieren die Muttersubstanz, das Tyrosin und verwandte Körper, nicht zur Adrenalinbildung verwendet werden, sondern sich

in den Geweben ansammeln. Durch die Wirkungen von Oxydasen sollen dann diese Substanzen an exponierten Hautstellen in schwarzgefärbte Pigmente übergeführt werden. Im ganzen bedarf die Frage der Pigmentierung beim Morbus Addisonii noch einer eingehenden Untersuchung.

Substitution der Nebennieren.

Um die Folgen des Nebennierenausfalles bei Tieren zu bekämpfen, ist eine Substitution dieser Organe auf zwei Wegen, einerseits durch die Zufuhr der Organextrakte mit Hilfe der Organotherapie und andrerseits durch die Transplantation versucht worden.

Organotherapie.

Die organotherapeutischen Versuche ergaben im allgemeinen keine brauchbaren Resultate. *Abelous* und *Langlois* versuchten das Leben von doppelseitigen operierten Fröschen durch wässerige Nebennierenextrakte derselben Tierart zu erhalten, doch waren ihre Bestrebungen von keinem Erfolge begleitet. Bessere Resultate erhielten sie an Meerschweinchen, bei welchen durch Injektion von Nebennierenextrakten gleich nach der Zerstörung der zweiten Nebenniere das Leben um ein paar Stunden verlängert wurde. In einer späteren Mitteilung gibt *Abelous* an, daß es ihm gelungen ist, nebennierenlose Frösche durch Injektion von alkoholischen Extrakten aus Hundenebennieren bis zu 12 Tagen am Leben zu erhalten. Zu derselben Zeit teilte *Brown-Séquard* mit, daß bei nach der totalen Epinephrektomie moribunden Meerschweinchen durch die Injektion von Nebennierenextrakt eine bedeutende Besserung zu erzielen ist.

Berichte über die günstige Beeinflussung des Gesamtzustandes und einzelner Symptome bei Tieren, welche nach der Nebennierenexstirpation im Stadium der tiefsten Prostration waren, liegen in größerer Zahl vor. Vor allem wird von mehreren Autoren erwähnt, daß der tief herabgesetzte Blutdruck durch die intravenöse Nebennierenextrakt-Injektion zum Steigen gebracht und die schwer geschädigte Respirationstätigkeit wieder gebessert wurde. *Hultgreen* und *Andersson* fanden auch, daß durch subkutane Injektion von Nebennierenextrakt der prämortale Temperaturabfall gehemmt, das Allgemeinbefinden der Tiere gebessert und die hochgradige Muskelschwäche zum Teil behoben wurde. Angesichts der heute bekannten physiologischen Wirkungen des Nebennierenextraktes können aber diese Beobachtungen keineswegs im Sinne einer spezifischen Substitutionstherapie verwertet werden. Die nach Zufuhr von Nebennierenextrakt an nebennierenlosen Tieren zur Beobachtung gelangenden Erscheinungen sind völlig identisch mit jenen, welche man an normalen oder aus irgend welchen Gründen dem Tode nahestehenden Tieren sehen kann. Um von einer günstigen Wirkung der Substitutionstherapie sprechen zu können, genügt es meines Erachtens nicht, auf die Wirkung des Nebennierenextraktes bei der einmaligen Einverleibung hinzuweisen, sondern man müßte in Analogie mit den sonstigen bekannten Organsubstitutionen durch Organextrakte zeigen können, daß die Zufuhr der Nebennierensubstanz imstande ist, das Leben der nebennierenlosen Tiere zu verlängern. Die diesbezüglich vorliegenden Angaben erbringen einen solchen Beweis nicht. Die Kaninchen von *Langlois*, die Katzen von *Hultgreen* und *Andersson*, welche nach der

Nebennierenexstirpation mit Extrakt behandelt wurden, zeigten eine Verlängerung der Lebensdauer um maximal 24 Stunden. *Strehl* und *Weiss* konnten ihre Tiere mit Nebennierenextrakt nur um 9 Stunden länger am Leben erhalten als unbehandelte Kontrolltiere. Ich habe eine größere Anzahl von Versuchstieren, welche zur Nebennierenexstirpation bestimmt waren, mehrere Tagen bis Wochen mit Nebennierentabletten gefüttert und nach der Operation die Zufuhr von Nebennierensubstanz in Form von subkutanen Injektionen wässeriger Extrakte fortgesetzt. Trotz dieser Überschwemmung des Organismus mit Nebennierensubstanzen war in dem Verhalten der Tiere nach der Operation kein nennenswerter Unterschied gegenüber den Kontrolltieren wahrzunehmen. Auch die durchschnittliche Lebensdauer der behandelten Tiere war nur um weniges länger, als die der nicht behandelten, so daß ich auf Grund meiner Versuche den Eindruck gewann, daß die Substitution des Nebennierenausfalles auf diesem Wege nicht möglich ist.

Ist somit die Nebennierenmedikation schon beim experimentellen Nebennierenausfall nur von zweifelhaftem Erfolge begleitet, so werden wir uns nicht wundern, wenn die Nebennierentherapie bei der *Addison*schen Krankheit nicht jene Erwartungen erfüllt hat, welche man dieser Methode anfänglich entgegengebracht hat. *Charrin* und *Langlois* haben wohl zum erstenmal bei *Addison*scher Krankheit subkutane Injektionen von Glyzerinextrakten der Nebenniere des Hundes und des Pferdes versucht. Seit dieser Zeit ist die Organotherapie der *Addison*schen Krankheit in vielen Fällen erprobt worden.

Die vorliegenden Beobachtungen lassen sich nach *Gilbert* und *Carnot* nach den erhaltenen Resultaten in 4 Gruppen teilen.

1. Fälle, in welchen die Nebennierentherapie schädlich war, indem eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens zustande kam und sogar eine Beschleunigung des tödlichen Ausganges verzeichnet werden konnte *(Rendu, Foà* und *Pellacani, Zucco, Pitres, Posselt). Boinet* hat insbesondere auf das Auftreten von Intoleranzerscheinungen im Verlauf der Behandlung mit Nebennierensubstanz bei *Addison*scher Krankheit aufmerksam gemacht. Er beobachtete nämlich bei länger fortgesetzter Behandlung nervöse Erscheinungen, am häufigsten ein Zittern, wie bei der *Basedow*schen Krankheit.

2. In einer größeren Gruppe von Fällen war die Behandlung gänzlich erfolglos *(Langlois, Chauffard, Grainger-Steward, Murrel, Darier, P. Marie, Galliard, Allaria* und *Varanini, Bendix, Turner, Trevithick, Box, Huismans, Christomanos, Lange, Bockhaus, Osler, Ringer* und *Phear, Sibley, Murrel, Bittorff).*

3. In einer Reihe von Fällen konnte eine Besserung mancher Symptome beobachtet werden. Am häufigsten war die Verminderung der Muskelasthenie, eine Besserung der Verdauungsstörungen und Ansteigen des Körpergewichtes zu konstatieren *(Langlois, Mahé, Maragliano, Dieulafoy, Marie, Schaefer, Rolleston, Osler, Vidal, Hayem, Vollbracht, Dupaigne, Spillmann, Edel, Faisans, Anderodias, Althaus, Byron-Bramwell, Gullau, Vernescu, Foster, Raven, Decks, Engelhardt, Ebstein, Sellier* und *Verger, Posselt).*

4. In wenigen Fällen wurde von einer Heilung der *Addison*schen Krankheit berichtet. So sah *Schilling* bei einem 16jährigen Patienten nach einer dreimonatlichen Behandlung mit Nebennieren (½ bis eine ganze Nebenniere pro Tag) das Verschwinden aller vorher bestandenen typischen

*Addison*schen Symptome: der Asthenie, der Anorexie, der Diarrhöen und auch der Haut- und Schleimhautpigmentierungen. Das Körpergewicht stieg von 69 auf 99 Pfund. Der geheilte Patient starb plötzlich an einer Pneumonie. Bei der Sektion fand sich Sklerosierung und Erweichung beider Nebennieren.

Auch *Béclère* sowie *Hirtz*, *Lambotte*, *Androdias* berichten über Heilung von Fällen *Addison*scher Krankheit. *Kinnicut* veröffentlicht eine Statistik von 48 Addisonfällen, in welchen die suprarenale Organotherapie angewendet wurde und fand 2mal Verschlechterung, 18mal keine Änderung, 22mal Besserung und in 6 Fällen vollkommene Heilung der Krankheit.

Wir sehen somit, daß die Resultate der Behandlung der *Addison*schen Krankheit mit Nebennierensubstanz ziemlich differente sind. Den vereinzelten völligen Heilungen stehen Beobachtungen von Verschlechterungen des Krankheitszustandes gegenüber. In einer größeren Anzahl der Fälle war die Therapie ohne Effekt oder sie hatte nur eine Besserung der einzelnen Symptome zur Folge. Am besten scheint noch die Muskelschwäche und die Störung der Verdauungstätigkeit beeinflußt zu werden.

Eine Einwirkung auf die herabgesetzte Herztätigkeit und den niedrigen Blutdruck ist bei der stomachalen Einführung kaum zu erwarten. *Grünbaum* behauptet allerdings, daß das Nebennierenextrakt, welches beim normalen Individuum per os keine Drucksteigerung zur Folge hat, in Fällen von *Addison*scher Krankheit den Blutdruck zu heben vermag. Daß die subkutane Injektion von Adrenalin beim Menschen eine Steigerung des Blutdruckes bewirkt, hat neuestens *Falta* gezeigt.

Anscheinend am wenigsten wird die Addisonpigmentierung durch diese Medikation beeinflußt.

Die Vorstellungen, welche wir uns über die Wirkungsweise der Nebennierensubstanz bei *Addison*scher Krankheit bilden können, bewegen sich nach mehreren Richtungen. In erster Reihe kommt die symptomatische Wirkung des Adrenalins in Betracht. Weiters aber könnte man auch anderen im Nebennierenextrakt vorkommenden Substanzen, vor allem solchen, welche aus der Nebennierenrinde stammen, eine gewisse Wirksamkeit zuschreiben. Zieht man die Erfahrungen im Tierexperiment in Betracht, dann wäre daran zu denken, daß durch die Einverleibung von Nebennierensubstanzen die beim Addisonkranken noch zweifellos vorhandenen intakten Reste des Organes zu einer Hypertrophie angeregt werden, und damit der Funktionsausfall des Organes quantitativ vermindert wird. Die Wirkungslosigkeit und die Schädlichkeit der Nebennierenmedikation fänden in der völligen Destruktion der Organe ihre Erklärung.

Transplantation der Nebenniere.

Der zweite Weg, auf welchem eine Substitution des Organes versucht werden kann, ist die Einpflanzung der Nebenniere auf chirurgischem Wege. Schon im Jahre 1887 versuchte *Canalis* eine Implantation kleinerer Nebennierenstücke in die Niere, doch erhielt er völlig negative Ergebnisse. Die eingepflanzten Stücke wurden nekrotisch und resorbiert. Die Versuche von *Abelous* und spätere von *Abelous* und *Langlois* an Fröschen blieben gleichfalls erfolglos. *Gourfein* transplantierte Nebennieren vom Frosche und vom Meerschweinchen in den Lymphsack des Frosches. Stets sah er ein Zugrundegehen der verpflanzten Organe. *Boinet* implantierte Nebennieren intraperitoneal bei Ratten und sah eine Atrophie und zuweilen auch eine

verzögerte Resorption des verpflanzten Organes. *De Dominicis* verlagerte bei Hunden die linke Nebenniere unter die Niere mit Belassung ihres Gefäßstieles und konnte nach 10—15 Tagen keine Veränderung nachweisen. *Jabulay* transplantierte zwei an *Addison*scher Krankheit leidenden Patienten frische Hundenebennieren. In beiden Fällen trat nach 24 Stunden der Tod ein. *Hultgreen* und *Andersson* haben in 3 Fällen bei Katzen die Nebennierengreffe ohne Erfolg ausgeführt.

Eine besondere Bedeutung kommt den Transplantationsversuchen von *H. Poll* zu, welcher an Ratten die linke Nebenniere unter die Rückenhaut oder in die Rückenmuskulatur desselben Tieres oder anderer Tiere derselben Spezies transplantierte und an den verpflanzten Organen die histologischen Veränderungen genau verfolgte.

Poll konnte feststellen, daß ungefähr innerhalb der ersten Woche nach der Verpflanzung regressive Veränderungen überwiegen. Im Zentrum der eingepflanzten Nebenniere bildet sich ein größerer Nekroseherd. Nicht nur das zentrale Markgewebe, sondern auch die Zona reticularis und die inneren Teile der Zona fasciculata der Rinde gehen degenerativ zugrunde.

In der zweiten Woche nach der Transplantation wird ein größerer Teil des nekrotischen Gewebes allmählich unter Riesenzellbildung resorbiert. Aber auch die Zellen der Zona glomulerosa und des äußeren Teiles der Zona fasciculata gehen zunächst zugrunde, indem aus dem Rindengewebe eigenartige, helle, durchsichtige, von Vakuolen erfüllte Zellen entstehen, die dann auch unter Hinterlassung einer pigmentierten Narbe verschwinden.

Von der dritten Woche ab beginnen dann progressive Neubildungserscheinungen. Es entstehen kleinste Regenerationsherde, die teils innerhalb, teils außerhalb der verdickten Bindegewebskapsel liegen. Sie wachsen dann zu größeren kugelsegmentförmigen Körpern an und ihre Zellen reihen sich strangförmig aneinander. Weiterhin gewinnen dann diese Zellhaufen völlig das Aussehen der Rindensubstanz.

Die Regeneration der Rindensubstanz und der Untergang der Marksubstanz konnte auch *Cristiani* bei seinen Transplantationsversuchen an Ratten nachweisen, während *Stilling* an Kaninchen gezeigt hat, daß die in den Hoden transplantierte Nebenniere noch nach $1^1/_2$—3 Jahren typische Rindensubstanz aufweist.

Über Transplantationen berichtete weiters *Imbert*, welcher bei Hunden Nebennieren in die Nieren verpflanzte und an der Stelle des Impfstückes einmal ein Pseudolipom, einmal eine Cyste vorfand. *Strehl* und *Weiss* haben die Nebennieren in Taschen zwischen Muskulatur und Bauchhöhle eingenäht, frei in die Bauchhöhle gelegt oder auch in blutreiche Organe, wie Niere und Leber, verpflanzt. Doch gingen in allen ihren Versuchen die transplantierten Nebennieren zugrunde. Auch Implantationen kleinerer Stücke des Organes blieben in bezug auf Einheilung zumeist erfolglos.

Bessere Resultate erzielte *Schmieden* bei der Verpflanzung von Nebennierenstückchen in die Nieren bei Kaninchen, die in einer großen Anzahl von Fällen einheilten. Doch spricht er diesen transplantierten Nebennierenstückchen nur eine begrenzte Lebensfähigkeit zu und glaubt auf Grund seiner Beobachtungen, daß sie sich höchstens ein Jahr lang erhalten können.

Transplantationsversuche in das von *Payr* für die Verlagerung der Schilddrüse erfolgreich benützte Organ, die Milz, ergaben bei der Neben-

niere nur vorübergehende Einheilung, aber keine Dauererfolge *(Coenen, Kreidl, Biedl). Shiota* fand, daß bei Kaninchen und Katzen eine in die Milz oder Niere transplantierte Nebenniere nur noch in den folgenden 48 Stunden einen Adrenalingehalt erkennen läßt, daß aber nach dieser Zeit das Adrenalin verschwindet. Während die Rinde noch 10—17 Wochen in leidlichem Zustande erhalten bleiben kann, verschwindet die Chromierbarkeit der Marksubstanz schon nach 24 Stunden nach der Einpflanzung.

Eine erfolgreiche Transplantation der Nebenniere mit Erhaltenbleiben der Funktion wurde in den schönen Versuchen von *v. Haberer* und *Stoerk* erzielt. Ihre Methode bestand in der gestielten Transplantation der Nebenniere in die Niere. Wie schon erwähnt, hat bereits *De Dominicis* die linke Nebenniere an einem Gefäßstiele disloziert. Auch meine Versuche der extraperitonealen Verlagerung der Nebenniere mit Belassung eines Gefäßstieles zeigten, daß das Organ bei erhaltener Ernährung funktionstüchtig bleiben kann. *v. Haberer* und *Stoerk* gelang es in 50% der Versuche sowohl anatomisch als auch funktionell nachgewiesene, einwandfreie Dauererfolge zu erzielen. Für die Mißerfolge konnte stets eine Unterernährung des transplantierten Organes verantwortlich gemacht werden.

Die mikroskopische Untersuchung der verpflanzten und eingeheilten Nebenniere zeigte, daß das Organ in keinem Falle in seiner ursprünglichen Art erhalten blieb, sondern stets neben erhaltenem und hypertrophiertem Gewebe auch regressives und nekrotisches erkennen ließ. In den ersten Tagen nach der Transplantation mit Gefäßstiel kommt es zu einer zuweilen recht ausgedehnten regressiven Metamorphose der Nebenniere, so daß häufig nur die dem Gefäßstiel unmittelbar benachbarten Partien am Leben bleiben. An dieser Stelle beginnt auch relativ bald, schon in der ersten Woche nach der Operation eine rege Wucherung und das wuchernde Parenchym dringt in den regressiven beziehungsweise nekrotischen Anteil des Organes vor. Auf diese Weise kommt ein buntes Nebeneinander von lebenden, hypertrophischen, regressiven und nekrotischen Geweben zustande.

Das hypertrophische Gewebe kann im späteren Stadium wieder regressiv werden, ja manchmal selbst in nekrotisches übergehen. Dieses wechselhafte Spiel von Wucherung und Regreß setzt sich lange fort, und nach einem Zeitraum von 3 Monaten kann noch nekrotisches Gewebe vorgefunden werden. Die neu gewucherten Zellmassen können den normalen Bau der Nebenniere nachahmen, es kann aber auch eine Umordnung nicht nur in den Rindenzellen, sondern auch in räumlichen Beziehungen von Mark und Rinde stattfinden. Das Mark durchbricht vielfach die Rinde und findet sich nicht nur zwischen Rindenzellenkomplexen eingeschlossen, sondern auch subkapsulär, ja selbst extrakapsulär. Die Regeneration der Rinde vollzieht sich in vielen Fällen unter Bildung von Formen, welche an Nebennierenadenome erinnern. Bei erfolgreicher Transplantation bleibt aber nicht nur die Rinde erhalten, wie dies auf Grund der bisherigen Versuche angenommen wurde, sondern auch die Marksubstanz bleibt in gleicher Weise am Leben und regenerationsfähig und erweist sich in gleicher Weise hypertrophisch wie der Rindenanteil.

Nach zirka 5 Monaten nach der Transplantation ist das Spiel von Untergang und Neubildung an Nebennierengewebe beendet und es sind stabilere Verhältnisse eingetreten. In den meisten Fällen hat sich förmlich eine neue Nebenniere ausgebildet, indem die Rinden- und Marksub-

stanz, in das alte Gerüste einwachsend und regenerativ hypertrophiert, das regressive und nekrotische Gewebe verdrängen und ersetzen.

Die funktionelle Prüfung der transplantierten Nebenniere ergab folgende Resultate: In einseitigen Transplantationsversuchen konnte selbst bei eindeutigem histologischen Befund über die Funktion des eingeheilten Organes nichts ausgesagt werden, da die Möglichkeit bestand, daß die Funktion vom unangetasteten Paarling übernommen wurde. Die einseitige Transplantation wurde von den Tieren, Hunden, Kaninchen und Katzen im allgemeinen ohne irgendwelche Erscheinungen vertragen. *v. Haberer* erwähnt einen Kontrollversuch von einseitiger Nebennierenexstirpation mit deutlichen Ausfallserscheinungen, nämlich ausgesprochener spastischer Parese der hinteren Extremitäten, herabgesetzter Freßlust und allgemeiner Abgeschlagenheit. Dieser Hund ging nach 8 Tagen zugrunde, bei der Sektion zeigte sich die zweite Nebenniere etwas hypertrophiert.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden beiderseitige Transplantationen der Nebennieren in die Niere in zwei voneinander durch einen verschieden langen Intervall getrennten Sitzungen vorgenommen. Nachdem die zuerst transplantierte Nebenniere in vielen Fällen noch nekrotisch oder atrophisch war und nicht funktionieren konnte, während in der zweiten Nebenniere zunächst regressive Vorgänge Platz greifen, gingen einige Tiere dieser Versuchsreihe an Nebennierenausfall zugrunde. Es zeigte sich weiters in dieser Versuchsreihe die interessante Tatsache, daß sich nach Wegfall einer Nebenniere die zweite Nebenniere bei der folgenden Transplantation nicht günstiger verhält, nicht wie a priori angenommen werden könnte, hypertrophiert, sondern im Gegenteil auch nahezu vollständig abstirbt.

Die Funktionstüchtigkeit der einen transplantierten Nebenniere wurde dadurch geprüft, daß einige Zeit nach der Transplantation die zweite Nebenniere exstirpiert wurde. In jenen Fällen, wo eine eklatante Nekrose der transplantierten Nebenniere bestand, überlebten die Tiere die zweite Operation nur ganz kurze Zeit. In 9 Fällen blieben aber die Tiere nur mit einer transplantierten Nebenniere mehrere Tage und Monate am Leben. Hier ergab der nachträgliche mikroskopische Befund eine prächtige Einheilung mit Neu- und Umbildung des Nebennierengewebes, nebst völliger Verödung des ursprünglichen Gefäßstieles und Neuvaskularisation von der Niere her. Nachdem akzessorische Nebennieren in keinem Falle gefunden wurden, ist damit bewiesen, daß die Tiere mit ihrer einzigen in die Niere verpflanzten Nebenniere ohne Erscheinungen am Leben bleiben können. Es zeigte sich aber hier ebenso wie bei den doppelseitigen Transplantationen die zunächst auffallende Tatsache, daß es für das Überleben der Tiere eine größere Chance gewährt, wenn zwischen der Transplantation der einen Nebenniere und der Exstirpation beziehungsweise Transplantation des Paarlings ein kürzerer Zeitraum von etwa 11—16 Tagen gewählt wird, während bei größeren Intervallen Mißerfolge viel häufiger sind. Man gewinnt den Eindruck, als ob die intakte Nebenniere die Gesamtfunktion so vollkommen übernommen hätte, daß das geschädigte zweite Organ in seiner Regeneration zurückbleibt. Schädigt oder entfernt man die andere Nebenniere zu einer Zeit, wo die Regeneration im Pfröpfling gerade im besten Gange ist, dann wird für eine Neuproduktion eine intensivere Anregung gegeben.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die doppelseitige Transplantation der Nebenniere in 2 Sitzungen und in einer dritten Sitzung die Exstirpation

der einen Niere samt der in ihr eingelagerten Nebennieren vorgenommen. Von den 11 Versuchstieren gingen 6 nach der dritten Operation am Nebennierentode zugrunde. Bei allen diesen Tieren wurde zufällig gerade immer die schön eingeheilte hypertrophierte Nebenniere exstirpiert, während die zweite sich bei der Sektion als regressiv erwies. 5 Hunde überlebten die dritte Operation durch Jahr und Tag ohne Krankheitserscheinungen. Die exstirpierte transplantierte Nebenniere zeigte sich auch hier hypertrophisch.

Die Funktionsfähigkeit der transplantierten Nebenniere ist auch durch die Prüfung ihres Adrenalingehaltes (im Blutdruckversuch und am Froschauge) festgestellt worden und es zeigt sich ein völliger Parallelismus zwischen erhaltener mikroskopischer Struktur und Adrenalingehalt.

Die Bedeutung der Untersuchungen von *v. Haberer* und *Stoerk*, über welche hier etwas ausführlicher berichtet wurde, liegt zunächst in dem Nachweise, daß man die Nebenniere mit einem Gefäßstiele anatomisch und funktionell erfolgreich transplantieren kann. Sie zeigen ferner zum erstenmal, daß die Marksubstanz nach der Transplantation genau in derselben Weise überleben kann und hypertrophiert wie Rindensubstanz. Wenn die Autoren aus diesen Befunden die Schlußfolgerung ziehen, daß die Marksubstanz für die Funktion der Nebenniere ebenso wichtig ist wie die Rinde, dann wird sich hiergegen ein Einwand um so weniger erheben lassen, als wir ja nicht nur über die Lebenswichtigkeit, sondern auch über die funktionelle Bedeutung der Marksubstanz aus sonstigen Erfahrungen zur Genüge unterrichtet sind. Meines Erachtens sprechen aber die gelungenen Transplantationen von *v. Haberer* und *Stoerk* entschieden gegen die Annahme, welche früher auf Grund von Versuchen, in welchen die Tiere trotz der gelungensten Einpflanzung der Nebenniere zugrunde gingen, gemacht wurde, daß nämlich nur die Marksubstanz der lebenswichtige Anteil des Organes sei. Man kam zu diesem Schlusse, weil man nur ein Erhaltenbleiben der Rindensubstanz und das Zugrundegehen der Marksubstanz in diesen Fällen beobachten konnte. Diese älteren Versuche beweisen aber eigentlich nur die größere Empfindlichkeit und Labilität der Marksubstanz. Sie zeigen, was ja aus sonstigen Erfahrungen bereits bekannt war, daß das Nebennierenmark bei jeder Beeinträchtigung seiner Gefäßversorgung und Ernährung zugrunde geht, während das Rindengewebe sich als viel resistenter erweist.

Die freie Pfropfung des chromaffinen Gewebes gelingt nur in solchen Fällen, bei welchen dieses Gewebe schon normalerweise an einer freien Oberfläche gelegen ist, wie z. B. bei den Reptilien an der dorsalen Organfläche (Versuche von *Cristiani* an Eidechsen). Das embryonale Nebennierengewebe, dessen Mark noch oberflächlich liegt, zeigte nach den Versuchen von *Parodi* auch keine große regenerative Kraft, während nach einer Angabe aus der neuesten Zeit von *Neuhäuser* embryonales Rindengewebe bei seiner Transplantation in die Kaninchenniere in einem Falle ein tumorartiges Wachstum aufwies.

Das heute über die Ergebnisse von Transplantationsversuchen vorliegende Material zeigt nicht nur die große Bedeutung der Nebennieren für das Leben des Organismus, beweist nicht nur ihre innersekretorische Funktion, sondern berechtigt auch zu der Hoffnung, daß man auf diesem Wege die Krankheitserscheinungen des Nebennierenausfalles vielleicht aussichtsvoller zu bekämpfen im Stande sein wird, als durch die Organotherapie.

Wirkung der Nebennierenextrakte.

Einen näheren Einblick in die Funktion der Nebennieren brachten die Untersuchungen über die Wirkungen der Extrakte dieser Organe.

Pellacani konnte bereits im Jahre 1879 die giftige Wirkung der wässerigen Extrakte der Nebennieren bei subkutaner und intravenöser Injektion nachweisen. Er hielt diese Wirkung zunächst allerdings nicht für eine der Nebenniere spezifische, denn er konnte ähnliche Effekte auch durch Extrakte anderer Organe hervorrufen. Aber auch die Toxizität der Nebennierenextrakte wurde bald von *Ziino* und *di Mattei* bestritten, welche die nach Einverleibung solcher Extrakte beobachteten Erscheinungen auf Infektionen, beziehungsweise auf die Wirkung der Zersetzungsprodukte der eingeführten Eiweißkörper bezogen. *Pellacani* und *Foà* zeigten demgegenüber (1883), daß die giftige Substanz in der Nebenniere nicht mit dem Fibrinferment identisch sein könne, auch in alkoholischen Extrakten dieser Organe enthalten und als für die Nebenniere charakteristisch zu betrachten sei. *Guarnieri* und *Marino Zucco*, welche (1888) die hochgradige Giftigkeit der wässerigen Nebennierenextrakte bestätigen konnten, haben als wirksamen Bestandteil das Neurin und organische Phosphorverbindungen angenommen. Die Gebrüder *Marino Zucco* glaubten sogar durch Injektion von Neurin das *Addison*sche Krankheitsbild hervorrufen zu können. Nachdem diese Autoren gemeinschaftlich mit *Dutto* im Harn von Addisonkranken Neurin nachgewiesen haben, entstand Ende der achtziger Jahre die Hypothese, daß die physiologische Funktion der Nebenniere in einer Entgiftung des als Zerfallsprodukte des Nervengewebes gebildeten Neurins bestehe und diese Lehre schien durch Versuche von *Albanese* an Fröschen gestützt. Doch konnten weder *Boinet*, noch *Langlois* die Grundversuche dieser Lehre bestätigen, und *Supino* hat überdies nachgewiesen, daß das Vergiftungsbild nach Neurininjektionen durchaus verschieden ist von dem Krankheitsbilde nach der Nebennierenexstirpation. *Alezais* und *Arnaud*, dann *Tizzoni* leugneten, wie schon vorher *Alexander*, die Existenz eines giftigen Stoffes in der Nebenniere und führten die Wirkungen der Nebennierenextrakte auf postmortale Veränderungen der Gewebe zurück.

Mit der Entdeckung der besonderen physiologischen Wirkung der Nebennierenextrakte durch *Oliver* und *Schaefer* (1894) wurde die Bedeutung der Angaben über allgemeine toxische Wirkungen dieses Organes fast vollständig in den Hintergrund gedrängt. Die folgenden Untersuchungen beschäftigten sich begreiflicherweise hauptsächlich mit der näheren Analyse der einzelnen pharmakodynamischen Wirkungen. Mit dem Nachweise, daß diese Wirkungen der Hauptsache nach durch die im Nebennierenmark enthaltene aktive Substanz bedingt sind und vollends seit der Reindarstellung dieses wirksamen Prinzips, des Adrenalins, haben die Untersuchungen über Allgemeinwirkungen der Nebennierenextrakte wesentlich an Wert eingebüßt. Der Mangel einer exakten Dosierbarkeit dieser Extrakte machte sich ja stets störend geltend.

Wenn wir hier dennoch über die diesbezüglich vorliegenden Angaben in Kürze berichten, so ist hierfür die Erwägung maßgebend, daß eine völlige Identifizierung der Allgemeinwirkungen der Nebennierenextrakte mit jenen des Adrenalins keineswegs gerechtfertigt ist. Enthalten doch Nebennierenextrakte außer dem Adrenalin noch andere aus der Nebennieren-

rinde stammende Substanzen, über deren Wirkungsweise wir noch nicht unterrichtet sind. Auch die therapeutischen Versuche, vor allem jene zur Substitution des Nebennierenausfalls beim Menschen, sind zumeist mit aus der ganzen Nebenniere gewonnenen Präparaten ausgeführt worden. Es kamen hierbei frische, rohe Nebennieren, getrocknetes Nebennierenpulver und Tabletten, sowie wässerige Extrakte der Nebennieren zur Anwendung. Die empirisch erprobte Nebennierenmedikation mit dem ganzen Organ muß auch gegenüber dem Vorschlage, nur das aktive Prinzip, das Adrenalin, in Verwendung zu ziehen, solange noch als das bessere Verfahren betrachtet werden, bis wir über die physiologische Wirkung der Rindensubstanz näher unterrichtet sein werden.

Zur vorläufigen Orientierung dienen die nachfolgenden experimentellen Erfahrungen. *Oliver* und *Schaefer* haben nach der subkutanen Injektion von wässerigen Nebennierenextrakten des Kalbes bei Hunden, Meerschweinchen und Katzen keine toxischen Wirkungen erhalten. Beim Meerschweinchen und Hunde waren nach größeren Extraktmengen vorübergehende Störungen der Pulsfrequenz und der Respiration, sowie ein Abfall der Körpertemperatur zu sehen. Bei Kaninchen führte die subkutane Injektion größerer Dosen nach Stunden, zuweilen aber auch erst nach einigen Tagen unter Sinken der Körpertemperatur zum Tode. Bei Fröschen beobachteten sie zentrale Lähmungserscheinungen.

Nach *Cybulski* ist die toxische Wirkung des Nebennierenextraktes bei Kaninchen nur bei der intravenösen Injektion zu beobachten; sie erstreckt sich auf zentrale Nervenapparate.

Nach *Gluzinski* rufen wässerige Glyzerinextrakte der Nebennieren von Rindern, Kälbern, Schweinen, Hunden und Kaninchen bei normalen Tieren eine hochgradige Intoxikation hervor. Intravenöse Injektion verursacht Lähmung und Gefühllosigkeit in den hinteren Extremitäten, Konvulsionen in den vorderen, Beschleunigung der Respiration und Pupillenerweiterung, und die Tiere sterben an Dyspnoe und allgemeiner Lähmung. Die subkutane Injektion wirkt weniger giftig. Die Tiere werden krank, bekommen subnormale Temperatur, doch können sie sich nach nicht zu großen Dosen wieder erholen.

Dubois fand Extrakte aus Rattennebennieren sehr giftig. Schon in kleinen Dosen injiziert, verursachen sie hochgradige Mattigkeit, Paresen und unter paralytischen Symptomen häufig den Tod. Die Toxizität der Extrakte ist variabel und wird nach Fütterung mit verdorbener Nahrung, oder nach experimenteller Infektion erhöht. Das Nebennierenextrakt der in Gefangenschaft lebenden Ratten ist weniger giftig, als das von in Freiheit lebenden Tieren. Die Marksubstanz ist reicher an Giftsubstanz, als die Rinde. Die verschiedenen Versuchstiere vertragen individuell variable Mengen des Extraktes, und Muskelermüdung vor der Injektion macht die Tiere empfänglicher für die toxische Wirkung. Nach *Dubois* enthält das Nebennierenextrakt wenigstens zwei Substanzen, eine, die in 90%igem Alkohol unlöslich ist und allgemeine Gefäßerweiterung hervorruft, und eine zweite in Alkohol lösliche, welche allgemeine Lähmungen, Abschwächung der Herztätigkeit erzeugt und durch Asphyxie den Tod herbeiführt.

Gourfein konnte durch Behandlung der wässerigen Glyzerinextrakte der Nebennieren von Rindern, Schafen und Kälbern mit starkem Alkohol einen im Alkohol unlöslichen Niederschlag erhalten, welcher dann im Wasser

aufgelöst, weniger giftig war. Die im Alkohol gelöst gebliebenen, hitzebeständigen Substanzen haben bei Fröschen und Säugetieren zunehmende Respirationsbeschwerden, Schwächung der Herzschläge, aber keine Lähmung hervorgerufen. Bei der Sektion konnte eine starke Lungenkongestion konstatiert werden.

Nach *Wybauw* sind die Extrakte aus den Nebennieren von Meerschweinchen weniger giftig, als die Nebennierenextrakte anderer Tiere.

Ausführliche Untersuchungen liegen von *S. Vincent* vor. Die von ihm verwendeten Extrakte wurden zumeist aus Nebennieren vom Schafe, aber auch vom Ochsen, vom Hunde, von der Katze und vom Meerschweinchen durch Extraktion mit Kochsalzlösung mit und ohne Kochen gewonnen. Er fand, daß diese Extrakte in hinreichend großen Dosen (von 0·5—0·6 *g* der frischen Nebenniere entsprechend) nach subkutaner Injektion bei allen Versuchstieren (Frosch und Kröte, Ratten und Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen) mehr oder minder deutliche Muskelschwäche, zuweilen Paresen und schließlich Lähmungen der Extremitäten, Beschleunigung und Abflachung, später Vertiefung und Verlangsamung der Respiration, mitunter dyspnoische Krämpfe erzeugen und unter Temperaturabfall den Tod herbeiführen. Beim Meerschweinchen und bei Ratten sind Blutungen aus Mund und Nase, sowie Hämaturie nicht selten zu sehen. Nach Injektionen kleinerer Extraktmengen soll eine partielle Immunität für einige Wochen eintreten. Bei Hunden ist Durst das erste auffällige Symptom. Nach reichlichem Wassertrinken erfolgt vermehrte Harnabsonderung. Nach einem kurzen Stadium von Aufregung mit gesteigerter Muskeltätigkeit und Zittern folgen dann auch bei Hunden Paresen und schließlich Lähmungen. Bei Katzen ist vorwiegend die Respirationsbeschleunigung deutlich, hingegen die Lähmung weniger ausgesprochen. Späte, nach Stunden oder Tagen eintretende Wirkungen konnten niemals beobachtet werden. Bei hinreichend großen Dosen traten die Symptome stets innerhalb weniger Minuten ein. Nach *Vincent* sind die Erscheinungen zentral ausgelöst und beruhen auf der Wirksamkeit des Markes, während die Rinde keine giftigen Substanzen enthält.

Vincent prüfte auch die Wirkung der Extrakte des Interrenalgewebes und Adrenalgewebes der Fische gesondert und fand, daß die ausschließlich aus Interrenalgewebe bestehenden *Stannius*schen Körperchen von Gadus morrhua und die Interrenalkörper von Selachiern keine Wirkung bei Mäusen entfalten, während Extrakte der Suprarenalkörper von Scyllium canicula und Raja clavata Mäusen subkutan injiziert, Respirationsbeschleunigung, Temperaturabfall und spätestens nach 5 Minuten den Tod unter Krämpfen herbeiführten. Die Toxizität der Extrakte der Suprarenalkörper von Selachiern für Hunde und Kaninchen konnten *Biedl* und *Wiesel* auch bei intravenöser Injektion nachweisen.

Mit dem Nachweise, daß wässerige Extrakte aus der Nebenniere bei intravenöser Einverleibung eigenartige und gut charakterisierte physiologische Wirkungen im Organismus entfalten, begann eine neue Ära der Nebennierenforschung. *Oliver* und *Schaefer* berichteten über diese Entdeckung am 10. März 1894 in der physiologischen Gesellschaft in London. *Cybulski* und *Szymonowicz* haben wohl ein Jahr später doch völlig unabhängig einen in den wesentlichen Punkten gleichen Bericht über die Wirkung der Extrakte veröffentlicht. Es folgte nunmehr eine kaum übersehbare

Reihe von Untersuchungen, in welchen einerseits die physiologische und pharmakodynamische Wirkungsweise der Nebennierenextrakte bis in die kleinsten Details erhoben und andrerseits auf der so gewonnenen Grundlage die Chemie der Nebennieren einer neuerlichen Durcharbeitung unterzogen wurde.

Chemie der spezifisch wirksamen Substanz der Nebenniere.

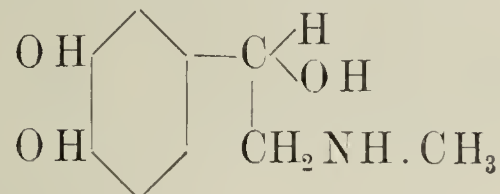
Schon im Jahre 1856 stellte *Vulpian* fest, daß die Nebennieren eine Substanz enthalten, welche durch auffallende Farbenreaktionen ausgezeichnet ist. Sie gibt mit Eisenchlorid Grünfärbung, mit Alkalien an der Luft sowie mit oxydierenden Agentien (Jod-, Chlorwasser) eine rosa- bis karminrote Färbung. *Virchow*, der die Angaben *Vulpians* vollkommen bestätigte, konnte (1857) nachweisen, daß die charakteristische Farbenreaktion an die Marksubstanz gebunden und auch an mikroskopischen Schnitten wahrnehmbar ist. Nach *Virchow* ist die farbengebende, chromogene und die eisengrünende Substanz identisch und nicht an die morphotischen Elemente, sondern an den Saft, die Interzellularsubstanz, gebunden. Im Jahre 1885 wies *Kruckenberg* auf die wichtige Tatsache hin, daß dieses Nebennierenchromogen in gewissen Eigenschaften mit dem Brenzkatechin übereinstimme und *Brunner* hielt (1892) beide Substanzen geradezu für identisch.

Im Anschlusse an *Oliver* und *Schaefer*, welche die eigenartige hämodynamische Wirkung der Nebennierenextrakte der Marksubstanz zuschrieben, konnte *Moore* die Identität der blutdrucksteigernden Substanz mit dem Chromogen, zugleich aber die gänzlich verschiedene pharmakologische Wirkung gegenüber dem Brenzkatechin nachweisen. *S. Fränkel* sprach zuerst (1896) die Vermutung aus, daß die blutdrucksteigernde Substanz ein stickstoffhältiges Derivat der Orthodioxybenzolreihe sei. Durch die Untersuchungen *v. Fürth* und *Abels* sind dann die wichtigsten Vorarbeiten für die Isolierung und Reindarstellung des wirksamen Prinzipes der Nebennieren geliefert worden, so daß es dann *Jokischi Takamine* im Jahre 1901 gelungen ist, diese Substanz in kristallinischer Form darzustellen. Er nannte sie **Adrenalin.** Fast gleichzeitig und unabhängig von ihm gewann auch *Aldrich* denselben Körper in gut ausgebildeten Kristallen aus der Nebenniere.

Die Darstellungsmethoden des Adrenalins beruhen darauf, daß aus dem Nebennierenextrakte durch Alkohol oder Bleiacetat die unwirksamen Nebensubstanzen entfernt werden, worauf sich dann auf Zusatz von konzentriertem Ammoniak das Adrenalin in mikrokristallinischen Körnchen abscheidet. Diese werden durch wiederholtes Lösen mit Säure und Fällen mit Ammoniak weiter gereinigt und bilden aus prismatischen Nadeln und rhombischen Blättchen zusammengesetzte Kristalldrusen. Das so gewonnene Adrenalin löst sich schwer in kaltem, etwas reichlicher in heißem Wasser. Es löst sich leicht in verdünnten Säuren unter Bildung von Salzen und reagiert schwach alkalisch auf Lackmuspapier. In Alkohol ist es schwer löslich, unlöslich in Chloroform, Amylalkohol, Schwefelkohlenstoff, Äther, Aceton und Petroleumäther. In kaustischen Alkalien ist das Adrenalin entsprechend seiner Phenolnatur löslich, nicht aber in Alkalikarbonaten und Ammoniak. Es wird durch Kaliumquecksilberjodid, Pikrinsäure, Gerbsäure, Phosphormolybdän- und Phosphorwolframsäure und Quecksilberchlorid nicht gefällt und reduziert *Fehling*sche und ammoniakalische Silberlösung. Die

wässerige Lösung färbt sich an der Luft rot und wird später braun; auf Zusatz von Eisenchlorid entsteht die charakteristische Grünfärbung.[1])

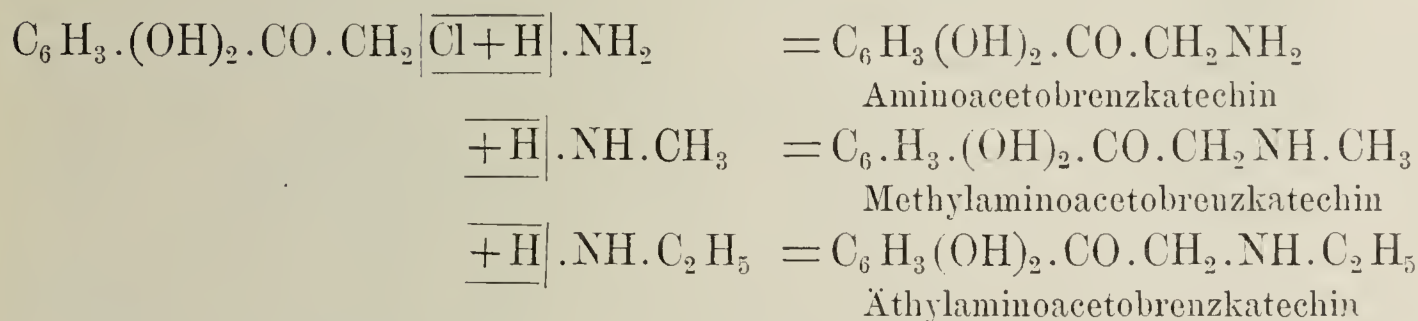
Durch weitere Untersuchungen (Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmungen) von *Aldrich*, *Bertrand*, *Abderhalden* und *Berger*, *Jowett*, *Friedmann*, *v. Fürth*, *Pauly*, *Stolz* ist dann die nähere chemische Charakterisierung des Adrenalins (Epinephrin nach *Abel*, Suprarenin nach *v. Fürth*) gegeben worden. Die Substanz hat die empirische Formel $C_9H_{13}NO_3$. Ihre Konstitution findet in der folgenden Formel Ausdruck:



Das Adrenalin enthält einen Benzolkern, welcher in der 2, 5, 6-Stellung substituiert ist. In seinem Molekül sind drei Hydroxylgruppen (OH) vorhanden, wovon zwei sich in 5, 6-Stellung am Benzolkern befinden. Das Molekül enthält eine Methylimidgruppe.

Stolz gelang es, eine Substanz auf synthetischem Wege zu gewinnen, welche genau dieselben pharmakologischen Eigenschaften zeigte wie das natürliche Adrenalin.

Wenn man Chlor-Aceto-Brenzkatechin, das durch Einwirkung von Chlor-Acetylchlorid auf Brenzkatechin gewonnen wird, mit Ammoniak oder primären aliphatischen Aminen behandelt, erhält man das Amino-, Methylamino- und Äthylaminobrenzkatechin nach folgender Gleichung:



$$C_6H_3.(OH)_2.CO.CH_2|Cl+H|.NH_2 = C_6H_3(OH)_2.CO.CH_2NH_2$$

Aminoacetobrenzkatechin

$$+H|.NH.CH_3 = C_6.H_3.(OH)_2.CO.CH_2NH.CH_3$$

Methylaminoacetobrenzkatechin

$$+H|.NH.C_2H_5 = C_6H_3(OH)_2.CO.CH_2.NH.C_2H_5$$

Äthylaminoacetobrenzkatechin

Diese Körper ergaben nach den Untersuchungen von *Löwi* und *Meyer* eine völlige Übereinstimmung in der Art der Wirkung mit der des Adrenalins, doch war die Wirkungsstärke eine erheblich geringere. Bei der Reduktion dieser Ketonbasen erhielt *Stolz* durch Einlagerung von 2 Wasserstoffatomen die entsprechenden sekundären Alkohole, nämlich Amino-Äthanol-, Methylamino-Äthanol- und Äthyl-Aminoäthanol-Brenzkatechin. Diese Alkoholbasen sind in ihrer Wirkung nicht nur qualitativ mit dem Adrenalin identisch, sondern nähern sich demselben auch quantitativ. Das **Methylamino-Äthanolbrenzkatechin** oder Orthodioxyphenyläthanolmethylamin ist mit dem aus den Nebennieren gewonnenen Adrenalin chemisch identisch.[2])

---

[1]) Das unter der Bezeichnung „Adrenalin Takamine" von der Firma Parke, Davis & Cie. in den Handel gebrachte Präparat ist ein an Salzsäure gebundenes Adrenalin in einer Kochsalz und Chloreton, ein Derivat des Chloroforms und Acetons, enthaltenden Lösung (1 : 1000).

[2]) Die Höchster Farbwerke haben zunächst eine Lösung 1 : 1000 des salzsauren Salzes dieser Verbindung unter der Bezeichnung: Suprareninum hydrochloricum syntheticum in den Handel gebracht. Neuestens wird unter demselben Namen nur das synthetische l-Suprarenin geliefert.

Dieses synthetische Adrenalin unterscheidet sich von den natürlichen nur dadurch, daß es optisch inaktiv ist, während das natürliche Präparat den polarisierten Lichtstrahl nach links dreht. Das synthetische razemische Suprarenin besteht aus gleichen Teilen d- und l-Suprarenin und wurde von *Flächer* in seine beiden Komponenten gespalten.

Das erhaltene **synthetische l-Suprarenin** ist sowohl in physikalischer, als auch in chemischer Richtung vollkommen identisch mit dem aus den Nebennieren gewonnenen natürlichen Adrenalin. Wie aus den Untersuchungen von *Cushny, Abderhalden* und seiner Mitarbeiter hervorgeht, zeigt diese Substanz auch in physiologischer Hinsicht qualitativ und quantitativ dieselbe Wirksamkeit wie das Adrenalin.

Das d-Suprarenin bietet in physiologischer Wirkung nach jeder Richtung eine stark verkleinerte Kopie des linksdrehenden dar, während der razemische Körper entsprechend seiner Zusammensetzung aus d- und l-Suprarenin eine Mittelstellung einnimmt.

Hier wäre die Frage zu erledigen, aus welchen Substanzen das Adrenalin im Organismus gebildet wird. Die Annahme, daß Abfallsprodukte des Muskelstoffwechsels in Adrenalin verwandelt werden *(Boruttau, Batelli)*, war eine durch keinerlei Tatsache gestützte Vermutung. Die Versuche von *Abelous, Soulié* und *Toujan*, welche anscheinend in diesem Sinne sprechen und zugleich die Bildungsstätte des Adrenalins in die Nebennierenrinde verlegen, werden wir noch später näher erörtern.

Die chemischen Untersuchungen über den Vorgang der Adrenalinbildung sind noch äußerst spärlich. In Bezug auf die Vorstufen des Adrenalins sprach *Friedmann* die Vermutung aus, daß Adrenalin von einem Oxyphenylserin oder Oxyphenylmethylserin abstammt, welche Substanzen möglicherweise in einigen Eiweißkörpern vorgebildet sein könnten. Nach *Halle* und *Fränkel* kämen das Tyrosin und Phenylalamin als mögliche Ausgangssubstanzen in Betracht. Die Umwandlung von Tyrosin in Adrenalin müßte man sich als eine Kombination von vier chemischen Prozessen (Oxydation, Kohlensäure-Abspaltung, Methylierung am Stickstoff und nochmalige Oxydation der Seitenkette in der β-Stellung) denken, wobei als Zwischenstufe Para-Oxyphenyläthylamin entstehen würde. Diese Annahme wird durch Versuche gestützt, in welchen nach Zusatz von Tyrosin zu einer Emulsion von frischen Ochsen- oder Schweinenebennieren nach 6 Tage langem Stehen im Brutofen eine Vermehrung der Adrenalinmenge von 14—33% nachgewiesen werden konnte.

Neuberg fand, daß das Extrakt eines melanotischen Tumors Adrenalin in kurzer Zeit in ein dunkelbraunes Produkt umzuwandeln imstande war und konnte weiters feststellen, daß ein Melaninferment aus Tintenbeuteln von Saepien mit Para-Oxy-Phenylaethylamin und Tryptophan eine ähnliche Melaninreaktion gibt wie mit Adrenalin. Durch die Tyrosinase aus dem Pilz Russula delica konnten *Abderhalden* und *Guggenheim* mit Tryptophan und mit den Derivaten des Tyrosins: d-Alanyl-l-Tyrosin und l-Leucyl-l-Tyrosin die gleiche Farbenreaktion erzielen wie mit l- und d-Suprarenin.

Durch diese Befunde wird die Wahrscheinlichkeit nahegelegt, daß Abbauprodukte des Eiweißes vor allem das Tyrosin die Muttersubstanzen des Adrenalins sein dürften.

Zum **chemischen Nachweise des Adrenalins** in Flüssigkeiten und Gewebssäften dienen in erster Reihe die erwähnten charakteristischen Farbenreaktionen, die Grünfärbung mit Eisenchlorid und die Rosafärbung mit Jodwasser. Dieselben Reaktionen sind auch zur quantitativen Bestimmung auf kolorimetrischem Wege in Verwendung gebracht worden, die erste von *Batelli*, die Jodreaktion von *Abelous*, *Soulié* und *Toujan*. Doch sind die Ergebnisse dieser Methoden keineswegs genügend sichere, denn bei ihrer Ausführung müssen eine Reihe von Momenten berücksichtigt werden. Die Substanz muß in reinem Zustande bei annähernd neutraler Reaktion vorhanden sein, denn die Anwesenheit freier Säuren und anderer Körper stört den Ausfall der Eisenchloridreaktion, die übrigens allen Orthodioxybenzolderivaten gemeinsam zukommt und nicht für das Adrenalin spezifisch ist. Bei der Jodrotfärbung wirkt der Umstand störend, daß in den an der Luft und im Licht aufbewahrten Adrenalinlösungen schon an sich eine rote Färbung eintritt.

In den letzten zwei Jahren sind eine Reihe von neuen chemischen Methoden zum Nachweise des Adrenalins mitgeteilt worden.

Die von *G. Comessatti* angegebene Methode basiert auf der zuerst von *Mühlmann* gemachten Beobachtung, daß sich Nebennierenextrakte bei Zusatz von Sublimat rot färben. Man gibt zu der Adrenalin enthaltenden Flüssigkeit einige Tropfen einer 1—2‰igen Sublimatlösung und sieht schon nach 1—3 Minuten eine diffuse Rotfärbung, die mehrere Stunden andauert. *Comessatti* verwandte seine Methode auch zur quantitativen Bestimmung des in der Nebenniere enthaltenen Adrenalins. Seiner Ansicht nach beruht die Rotfärbung auf der Bildung von Oxyadrenalin *(Batelli)* und ist identisch mit der beim Stehen an der Luft nach längerer Zeit eintretenden Rötung von Adrenalinlösungen. Von verwandten Substanzen gibt das Brenzkatechin mit Sublimat eine grünliche Färbung, Salizylsäure und Resorcin liefern andere rote Nuancen. Diese Reaktion soll nach *Comessati* noch bei solchen Verdünnungen positive Resultate geben, bei welchen die *Vulpian*sche Eisenchloridreaktion schon zweifelhaft ist (0·0025 *g* Adrenalin:1000, d. h. 1 Tropfen Adrenalin auf 20 destilliertes oder 100—130 cm^3 Leitungswasser). Demgegenüber berichtete *K. Boas*, daß die Reaktion selbst bei größeren Konzentrationen bei Zimmertemperatur nicht zustande kam und erst eintrat, wenn man die Probe zum Sieden erhitzte.

Eine andere chemische Methode zur Differenzierung des Adrenalins ist die von *Cevidalli*. Wenn man den mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Nebennierenextrakt mit Salzsäure ansäuert, um die Eiweißkörper auszufällen, das Filtrat dann mit NH_3 alkalinisiert und einige Tropfen einer konzentrierten Lösung von Ferricyankalium hinzufügt, tritt eine rötliche Färbung ein, die erst nach mehreren Stunden in eine braunschwärzliche übergeht. Mit Hilfe dieser Methode haben *Cevidalli* und *Leoncini* Untersuchungen über den Adrenalingehalt der Nebennieren nach verschiedenen Todesarten beim Menschen angestellt und gefunden, daß diese „Docimasia surrenale“ zur Entscheidung der gerichtlich-medizinischen Frage geeignet ist, ob der Tod eines Menschen plötzlich oder nach längerer Krankheitsdauer und Agonie eingetreten ist. Während im letzteren Falle die Reaktion nur schwach ist, ist sie nach plötzlichem Tode sehr intensiv.

Die kolorimetrische Methode von *A. Zanfrognini* beruht auf der Tatsache, daß bei Anwesenheit von Adrenalin die braunen Mangan-

superoxyde in die farblosen niederen Oxyde übergehen, wobei sie der Lösung eine rote Färbung erteilen. Die Intensität dieser Farbe ist der Menge des in der Lösung enthaltenen Adrenalins proportional. Die Reaktion ist sehr empfindlich, da sie in Adrenalinlösungen von 1:1,000.000 sehr deutlich eintritt, sie hält sich stundenlang unverändert und ist von der Reaktion des Mediums, sowie von der Anwesenheit von Neutralsalzen unabhängig. Das Reagens (3 *g* übermangansaures Kali gelöst in 24 cm^3 destilliertem Wasser unter Zusatz von 8 cm^3 Milchsäure) wird tropfenweise zu der Adrenalin enthaltenden Flüssigkeit hinzugefügt, wobei diese sofort entfärbt wird, und eine deutliche Rosafärbung eintritt. Ein Überschuß des braunen Reagens stört die Bestimmung nicht, denn dieser wird auf Zusatz einer minimalen Menge von Wasserstoffsuperoxyd sofort ausgeschieden. Die kolorimetrische Bestimmung geschieht durch fortschreitende Verdünnung der zu prüfenden Flüssigkeit, bis eine Reaktion eintritt, die in bezug auf die Intensität der Farbe einer Vergleichslösung von 1:1,000.000 Adrenalin gleich ist.

Um die Menge des Adrenalins in der Nebenniere zu bestimmen, wird das zerkleinerte und mit Quarzsand zu einem Brei verriebene Organ mit der zehnfachen Menge 2%iger Essigsäurelösung ca. 24 Stunden lang extrahiert, das Filtrat noch zweimal mit je 5 Teilen derselben Essigsäurelösung am Wasserbade bei 70° extrahiert und filtriert. Die noch braungefärbten Filtrate werden mit Ammoniumsulfat entfärbt und zur Bestimmung verwendet. Nach *Zanfrognini* hält sich das Adrenalin in der menschlichen Nebenniere während der ersten Tage nach dem Tode unverändert.

S. Fraenkel und *R. Allers* haben eine neue äußerst empfindliche und charakteristische Adrenalinreaktion angegeben. Sie beruht darauf, daß Jodsäure, bzw. Kaliumbijodat und verdünnte Phosphorsäure beim Anwärmen mit Adrenalinlösungen sich in der Weise umsetzt, daß eine prachtvolle, rosenrote Färbung, bei Verwendung äußerst verdünnter Lösungen eine eosinrote Färbung eintritt. Die rote Färbung schlägt beim Versetzen der Probe mit Ammoniak in Rostbraun um. Die Reaktion kann man noch mit einer $n/_{5000}$-Adrenalinlösung erzielen, welche also 0·00365%ig ist resp. 1:300.000 enthält. Sie ist ausschließlich für das Adrenalin charakteristisch, denn keine von den Substanzen, welche mit Adrenalin verwechselt werden können, gibt eine ähnliche Rotfärbung. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um die Bildung einer Jodo- oder Jodosoverbindung des Adrenalins, welcher die charakteristische Färbung zukommt.

Wie *G. Bayer* gezeigt hat, können die Farbenreaktionen des Adrenalins mit Eisenchlorid und mit Chromaten, sowie die *Fränkel-Allers*sche Probe durch Zusatz von aromatischen Amidosulfonsäuren (α-Naphtylaminsulfonsäure, p-Amidobenzolsulfonsäure) in ihrer Empfindlichkeit gesteigert werden. Die durch Sulfanilsäure bedingte Modifikation der Eisenchlorid- und Chromreaktion dürfte für mikrochemische und histologische Zwecke von Wert sein. Die Jodreaktion des Adrenalins wird durch Alanin und durch Phenylalanin, vielleicht auch noch durch andere Eiweißabbauprodukte verstärkt.

Die neuestens von *Schur* angegebene Methode zum Nachweise des Adrenalins im Harne benützt die Rotfärbung auf Jodzusatz in der Weise, daß zu der untersuchten Flüssigkeit Jodtinktur im Überschuß zugesetzt wird. Das überschüssige Jod wird dann durch mehrfaches Ausschütteln

mit Äther entfernt und dies solange fortgesetzt, als der Äther sich gelb färbt. Bei Anwesenheit von Adrenalin tritt Rosafärbung auf, die in reinen Adrenalinlösungen beständig ist, im Harn aber nach einiger Zeit verschwindet. Im Harn kann zugesetztes Adrenalin bis zu einer Verdünnung von 1:200.000, in physiologischer Kochsalzlösung bis zu 1:1,500.000 nachgewiesen werden. Auch reine Harne geben häufig diese Reaktion positiv, so daß es *Schur* für wahrscheinlich hält, daß schon der normale Harn Adrenalin enthält. Diese Jodprobe wäre mit Rücksicht auf ihre Empfindlichkeit auch für eine quantitative Adrenalinbestimmung verwertbar.

Die zum Nachweise des Adrenalins verwendbaren biologischen Methoden werden wir später kennen lernen.

Physiologische Wirkung des Adrenalins.

Von den physiologischen Wirkungen des Adrenalins ist die auf dem Gefäßapparat ausgeübte am wichtigsten und besonders charakteristisch. Man kann sie am einfachsten zur Anschauung bringen, wenn man einem Tiere, dessen arterieller Blutdruck am Kymographion registriert wird, intravenös eine gewisse Menge Adrenalin (ungefähr $^1/_{20}$ *mg*) injiziert. Man beobachtet dann eine nahezu momentan einsetzende und rapid zu einer beträchtlichen Höhe führende **Steigerung des Blutdruckes**, die aber durch eine bald beginnende hochgradige Pulsverlangsamung zum Teile verdeckt wird. Die Blutdrucksteigerung dauert nur kurze Zeit, je nach der Dosis, 30 Sekunden bis 2—3 Minuten. Der Druck verharrt nur wenige Sekunden auf der Höhe. Auch die Pulsverlangsamung verschwindet sehr bald und es erfolgt ein allmählicher Druckabfall, so daß das Ausgangsniveau nach 2 bis spätestens 4 Minuten wieder erreicht ist.

Die Drucksteigerung ist viel mächtiger, wenn durch Ausschaltung der herzhemmenden Vagusfasern (durch Atropin oder mittelst Durchschneidung der Vagi am Halse) die verdeckende Pulsverlangsamung verhindert wird. In diesen Fällen, bei gelähmten Vagis erreicht der Druck den doppelten, selbst dreifachen Wert des normalen. Man kann bei Hunden und auch bei Kaninchen Druckhöhen von 250—300 *mg* Hg, wie man sie durch keine andere Substanz sonst hervorrufen kann, beobachten. Bei spontan atmenden Tieren verschwinden gewöhnlich während des Druckanstieges und auf der Druckhöhe die respiratorischen Blutdruckschwankungen und setzen erst bei dem allmählich eintretenden Absinken des Druckes wieder ein.

Die Drucksteigerung tritt bereits bei minimalen Dosen in Erscheinung. Die Größe der Drucksteigerung, die Dauer derselben sind bis zu einem gewissen Grade der Menge der injizierten Substanz proportional. Bei Verwendung des natürlichen Adrenalins und des synthetischen Suprarenins erhält man bereits mit 0·0005 *mg*, sicher mit 0·001 *mg* pro Kilo Tier einen charakteristischen Druckanstieg von zirka 15—25 *mg* Hg. Mit 0·005 *mgr* kann die Drucksteigerung 50 *mm* Hg und mit 0·01 bereits 80—100 *mm* Hg betragen. Mit Erhöhung der Dosis nimmt auch die Dauer der Drucksteigerung allmählich zu. Die maximale Drucksteigerung wird gewöhnlich durch 0·1 *mg* Adrenalin erreicht, während eine weitere Erhöhung der Dosis auf das 2- bis 10fache oft nur toxische Effekte (plötzlichen Herzstillstand oder Flimmern, zuweilen Lungenödem) hervorruft.

Die Verwendung der Blutdruckmessung zur Wertbestimmung von adrenalinhältigen Lösungen ist durch diese Verhältnisse einigermaßen behindert. Man wird durch den Tierversuch geringere Mengen als 0·001 *mg* in 1 *cm*³ kaum mit Sicherheit nachweisen können. Sind in einer Lösung größere Mengen von Adrenalin vorhanden, dann werden entsprechende Verdünnungen noch eine approximative Schätzung ermöglichen.

Die drucksteigernde Wirkung des Adrenalins ist in erster Reihe durch eine Vasokonstriktion, durch die Verengerung der peripheren Gefäße bedingt. Man sieht diese Gefäßkontraktion deutlich an dem Erblassen der Gewebe. *Oliver* und *Schaefer* fanden bei der onkometrischen Registrierung der Organvolumina, daß die vom Nervus splanchnicus innervierten Baucheingeweide, wie Milz, Niere, Darm, eine beträchtliche Volumsabnahme erleiden, während das Volumen der Extremitäten durch das Einströmen des aus dem Splanchnicusgebiet verdrängten Blutes eine Zunahme erfährt. *A. Velich* hat bei direkter Inspektion der Organe am Darm, an der Niere, Conjunctiva ein deutliches Ablassen konstatieren können.

In bezug auf die Entstehung dieser peripheren Vasokonstriktion wurde von *Cybulski* und *Szymonowicz* angenommen, daß sie durch eine Erregung der zentralen vasomotorischen Apparate in der Medulla oblongata bedingt sei. Doch konnte gezeigt werden, daß das Nebennierenextrakt auch nach hoher Rückenmarksdurchschneidung und Zerstörung der Oblongata (*Oliver* und *Schaefer*) und selbst nach Zerstörung des ganzen Zentralnervensystems (*Biedl, Velich*), ebenso nach Durchschneidung beider Splanchnici (*Boruttau*) noch eine mächtige Drucksteigerung erzeugt. Durch kontinuierliches Einströmen einer verdünnten Nebennierenextraktlösung konnte ich bei Tieren mit vollkommen zerstörtem Zentralnervensystem den arteriellen Blutdruck stundenlang auf Höhen von 140—160 *mmHg* erhalten. Auch nach Ausschaltung der zentralen nervösen Apparate durch tiefste Chloroform- oder Chloralnarkose kommt noch eine Drucksteigerung zustande (*Gottlieb*). Eine Mitbeteiligung der vasomotorischen Nervenzentren an dem Zustandekommen der Vasokonstriktion kann allerdings nicht in Abrede gestellt werden, wenn man die quantitativ stärkere Wirkung beim intakten Tiere und weiters die nach direkter Einverleibung des Adrenalins in den Hirnkreislauf (Injektion in die Karotis hirnwärts, *Biedl* und *Reiner*) sofort einsetzende Drucksteigerung in Betracht zieht. Nur dürfte die Erregung des Gefäßzentrums keine direkte, sondern wahrscheinlich durch die dort eintretende Anämie sekundär bedingte sein.

Die Beteiligung der verschiedenen Gefäßgebiete an der Verengerung ist keine gleichmäßige. Bei Einverleibung des Adrenalins in den allgemeinen Kreislauf sind es in erster Reihe die vom Nervus splanchnicus innervierten Gefäße, welche sich maximal verengern. Wie *Jonescu* gezeigt hat, ist die Verengerung der Nierengefäße allen anderen vorangehend und tritt bereits auf Dosen ein, welche den allgemeinen Blutdruck noch nicht erhöhen. Wenn nun durch eine Verengerung des Splanchnicusgebietes eine hochgradige Drucksteigerung ausgelöst wurde, dann werden sich in anderen Abschnitten des Gefäßsystems die Folgen des hohen Druckes durch passive Erweiterung um so mehr geltend machen, je weniger das betreffende Gefäßgebiet selbst durch die Substanz aktiv verengt wird. Solche an der Vasokonstriktion in relativ geringem Maße beteiligte Gefäßgebiete sind anscheinend die Gefäße der Extremitäten — die passive

Volumsvergrößerung der Extremitäten wurde bereits erwähnt — ferner die Gefäße des Gehirns und der Netzhaut, die Gefäße der Lungen und die Koronargefäße des Herzens.

In bezug auf die Gefäße des Gehirns zeigte *Spina*, daß diese durch die intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt stark erweitert werden, so daß bei eröffnetem Duralsack eine bis zum Hirnprolaps führende Hyperämie auftreten kann. Doch konnten *Biedl* und *Reiner* dartun, daß auch die Hirngefäße bei direkter Applikation der Substanz zur Kontraktion gebracht werden. Diese Hirnanämie wird aber, wenn sich die Drucksteigerung im allgemeinen Kreislauf eingestellt hat, durch den hohen allgemeinen Blutdruck überwunden. Die Verengerung der Hirngefäße durch Adrenalin konnte dann auch *Wiggers* demonstrieren, als er das Hundehirn mit *Locke*scher Flüssigkeit, welcher Adrenalin zugesetzt war, durchströmte. Es ergab sich hierbei eine beträchtliche Abnahme der ausströmenden Flüssigkeitsmenge.

Die Beeinflussung des Lungenkreislaufes durch Nebennierenextrakt hat zuerst *Velich* geprüft und gefunden, daß in der Pulmonalarterie wohl eine geringe Drucksteigerung eintritt, die aber durch die Rückstauung vom linken Vorhof bedingt sein kann. Die direkte Inspektion der Lungen zeigt, daß die an anderen Organen auftretende Blässe an den Lungen weder bei intravenöser Injektion, noch nach direkter Aufträuflung des Extraktes zu sehen ist. Auch *Gerhardt* fand eine geringe Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis, doch führte er diese darauf zurück, daß durch die Verengerung der Gefäße im großen Kreislauf dem rechten Herzen mehr Blut zugeführt wird. Nach *Gerhardt* sind die Lungengefäße durch das Nebennierenextrakt nicht ansprechbar. Auch *Brodie* und *Dixon* konnten die Vasokonstriktion in den Lungengefäßen nach Adrenalin nicht nachweisen und schließen daraus auf ein Fehlen der vasomotorischen Innervation dieser Gefäße. *Plumier* fand nach großen Dosen eine deutlich nachweisbare Vasokonstriktion in den Lungengefäßen, während *Petitjean* bei den Lungengefäßen zu demselben Resultate gelangt, wie *Biedl* und *Reiner* in bezug auf die Hirngefäße. Nach seiner Anschauung werden die Lungengefäße durch das Adrenalin wohl zur Kontraktion gebracht, doch wird die Vasokonstriktion sehr bald durch die passive Dilatation überwunden.

Die Koronargefäße des Herzens nehmen dem Adrenalin gegenüber insoferne eine Ausnahmsstellung ein, als hier eine Verengerung nicht nachweisbar ist. Wir werden weiterhin hören, daß sich auch ausgeschnittene Streifen aus den Koronargefäßen dem Adrenalin gegenüber different von den übrigen Gefäßen verhalten, und werden auch die Ursache dieser auffallenden Erscheinung kennen lernen. Dort wird auch noch näher zu erörtern sein, von welchem Faktor die Lokalisation der Gefäßwirkung des Adrenalins abhängig ist.

Die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins läßt sich auch mittelst Durchströmung überlebender Organe sowohl bei Warmblütern *(Pick, Biedl)* als auch bei Fröschen *(Läwen)* demonstrieren. Sie äußert sich in einer beträchtlichen Verminderung des venösen Ausflusses. *Läwen* fand bei der Durchströmung der hinteren Extremitäten von Esculenten mit *Ringer*scher Flüssigkeit bei einer Konzentration von 2 Teilen Suprarenin (Höchst) auf 10 Millionen Teilen *Ringer*scher Flüssigkeit eine Verringerung der Abflußmengen um 87—96%. Aber auch eine noch 10mal geringere Konzentra-

tion bewirkte eine Abflußverminderung von 50—81%. Bei Durchspülung mit indifferenter Flüssigkeit dehnen sich die Gefäße wieder zur Norm aus. Mit Rücksicht auf die Empfindlichkeit dieser Reaktion kann die künstliche Durchströmung überlebender Organe zum Nachweise und zur Wertbestimmung von Adrenalin benützt werden.

Allgemein bekannt ist die lokale vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins. Sie bildet die Grundlage der therapeutischen Verwendung dieser Substanz. Das Adrenalin bewirkt an gefäßreichen und insbesondere hyperämischen Stellen eine hochgradige Gefäßverengerung. Es wurde deshalb zuerst in die ophthalmologische Praxis zur Verringerung der Hyperämie der entzündlich geröteten Conjunctiva von *Bates* und *Darier* eingeführt. Weiterhin wurde es aber in der Otorhinologie und Dermatologie als anämisierendes Heilmittel angewendet. Auf Grund der Arbeiten von *H. Braun* fand diese Substanz seine ausgedehnte praktische Verwendung zur Unterstützung der mit Kokain und seinen Ersatzmitteln erzeugten lokalen Anästhesie bei kleinen chirurgischen Operationen. Sehr frühzeitig wurde das Adrenalin zu Blutstillungen, insbesondere bei parenchymatösen Blutungen erfolgreich verwendet. Von der gefäßverengenden Wirkung des Nebennierenextraktes habe ich schon im Jahre 1895 Gebrauch gemacht, indem ich dasselbe zur Stillung von parenchymatösen Blutungen bei Operationen an Tieren verwendete und bereits damals auf meine Veranlassung bei profusen Uterusblutungen beim Menschen mit sterilem Nebennierenextrakt getränkte Tampons lokal mit gutem Erfolge Verwendung fanden. Die Benützung des Adrenalins zur Beschränkung der Hyperämie, als Unterstützung der lokalen Anästhesie, zur Vermeidung von Blutungen und Einschränkung des Blutverlustes bei Operationen und zur Blutstillung ist heute eine weit verbreitete.

Nachdem das Adrenalin durch die intakte Epitheldecke nicht eindringt, entfaltet dasselbe auf die normale Haut und Schleimhäute, wenn keine Epitheldefekte vorhanden sind, anscheinend keine Wirkung. Die therapeutische Verwendung des Adrenalins erfolgt zumeist in Form von Injektionen in das zur Anämisierung bestimmte Gewebe, nur an akut entzündeten und stark hyperämischen Schleimhäuten hat auch die lokale Einträufelung oder Bepinselung mit Adrenalin, einen anämisierenden Effekt.

J. Baum hat darauf hingewiesen, daß die anämisierende Wirkung der Nebennierensubstanz auf die Haut um so energischer, schneller eintretend und länger dauernd ist, je normaler das Gewebe beziehungsweise die Gefäße desselben sind. Bei akuten Entzündungen ist eine deutliche Wirkung vorhanden, bei chronischen Gefäßveränderungen und destruktiven Krankheitsprozessen tritt nur eine geringe und kurzdauernde Anämie ein. Teleangiektatische Venen entleeren sich nicht. Das normale Gewebe erscheint nach der Anämie wieder normal, erst bei wiederholter Anwendung folgt nach und nach der Anämie eine Hyperämie, während bei chronischen Gewebsveränderungen schon nach der ersten Applikation eine starke venöse Hyperämie eintritt.

Auf welchen Abschnitt der Gefäße wirkt das Adrenalin ein? Es ist unzweifelhaft, daß das Adrenalin in den größeren und kleineren Arterien mit muskulärer Wandung eine Kontraktion der Muskulatur erzeugt. Auffallend ist die Beobachtung, daß bei der lokalen Wirkung des Adrenalins jene Injektion zunächst verschwindet, welche man als paren-

chymatöse bezeichnet und die höchstwahrscheinlich in einer Erweiterung der Kapillaren ihren Grund hat. Weiters beobachtet man auch bei der lokalen Applikation zur Stillung parenchymatöser Blutungen, daß sich die großen Gefäße nicht verengern, und daß man offenbar wegen des vermehrten peripheren Widerstandes sogar ein stärkeres Spritzen an größeren Arterien wahrnehmen kann. Bei der mikroskopischen Beobachtung der Zirkulation des Frosches sieht man, daß nach Adrenalin in den Kapillaren der Kreislauf bereits zu einer Zeit sistiert, zu welcher das Blut in den zuführenden Arterien noch mit unverminderter Geschwindigkeit fließt *(Bukofzer)*. Bei der intravenösen Injektion von Adrenalin nimmt das Organvolumen ab, das Parenchym erblaßt, aber die größeren zuführenden Arterienstämme sind eher dilatiert und pulsieren stärker, wie man dies insbesondere am Mesenterium einer bloßgelegten Darmschlinge deutlich sehen kann.

Die Beteiligung der Kapillaren an der durch Adrenalin hervorgerufenen Vasokonstriktion ist seit dem Nachweise der echten Kontraktilität und motorischen Innervation dieses Gefäßabschnittes durch *Steinach* und *Kahn* kaum zu bezweifeln. Diese Autoren zeigten, daß auf entsprechende Reize die in der Kapillarwand von *Rouget* und *S. Mayer* dargestellten verästigten Zellen sich zusammenziehen und die Kapillare bis zur gänzlichen Aufhebung des Lumens verengern können, somit eine prinzipielle Gleichheit des Vorganges bei einer Kapillarkontraktion und bei der Kontraktion der großen Blutgefäße besteht. An einem zur mikroskopischen Beobachtung von Kapillaren am lebenden Tier sehr geeigneten Objekte, der Nickhaut des Frosches, konnte festgestellt werden, daß sich die Kapillaren bei Reizung des isolierten Grenzstranges des Sympathicus kontrahieren.

Die konstringierende Wirkung des Adrenalins auf die Venen, die übrigens keine erhebliche zu sein scheint, ist bisher nicht näher untersucht worden.

Die charakteristische Adrenalinwirkung, die Steigerung des arteriellen Blutdruckes kommt in erster Linie durch eine Vermehrung der peripheren Widerstände infolge der Kontraktion und Verengerung des Lumens der kleineren Arterien und Kapillaren zustande.

Die überaus mächtige vasokonstringierende Wirkung der Nebennierenextrakte bildet die Grundlage für die therapeutische Verwertung der wirksamen Substanz in allen jenen Fällen, wo der Kreislauf infolge ungenügender Stromintensität zu versagen droht. Zu diesen gehören erstens die Gefäßlähmung, wie man sie experimentell durch Zerstörung oder unblutige Ausschaltung der Vasomotorenzentren mittelst Gifte (Chloralhydrat, Chloroform) herbeiführen und im Endstadium mancher Infektionskrankheiten und bei vielen Intoxikationen sehen kann, und weiters die Herzschwäche, welche infolge der ungenügenden Tätigkeit des Herzmuskels zu jenen Erscheinungen der verringerten Zirkulation führt, welche man als Kollaps bezeichnet.

Gefäßlähmung und Herzschwäche bedingen beide ein Sinken des arteriellen Blutdruckes und führen zu einer mangelhaften Blutversorgung lebenswichtiger Nervenzentren, zu einer ungenügenden Füllung, zur Anämie und endlichem Stillstande des Herzens. Indem nun das Adrenalin in den mit Blut überfüllten splanchnischen Gefäßgebieten eine Verengerung der Gefäße erzeugt und dadurch den Blutdruck in die Höhe treibt, wird zugleich eine günstigere Blutverteilung herbeigeführt, die Füllung

des Herzens und die Durchblutung des Nervensystems gebessert. Auf Grund meiner Erfahrungen, denen zufolge selbst bei vollkommen zerstörtem Nervensystem durch das Nebennierenextrakt ein Sistieren des Kreislaufes verhütet und sogar für längere Zeit ein ansehnlicher Arteriendruck mit normaler Zirkulation erzeugt werden konnte, habe ich bereits im Jahre 1895 die intravenöse Injektion von sterilisiertem Nebennierenextrakt auf der Klinik *Albert* in 2 Fällen von Herz- und Vasomotorenlähmung beim Menschen in Anwendung gebracht. Während in einem Falle, wo die Sektion eine Embolie der Pulmonalarterie als Todesursache ergab, keinerlei Wirkung erzielt werden konnte, war in dem zweiten Falle von schwerstem Kollaps mit Stillstand der Atmung in der Chloroformnarkose ein geradezu überraschender Effekt zu beobachten. Sofort nach der Injektion traten zuerst tiefe und seltene, allmählich häufiger werdende Respiration ein, in der Radialarterie wurde alsbald der Puls in guter Füllung und anfänglich noch etwas verlangsamt fühlbar.

Im Tierexperiment ist die wiederbelebende Wirkung des Nebennierenextraktes beziehungsweise des Adrenalins bei drohendem Tode durch Verblutung oder in der Chloroformnarkose in jenen Phasen, wo bereits Herz- und Atemstillstand eingetreten ist und ebenso bei der Kalivergiftung des Herzens wiederholt nachgewiesen worden *(Mankowski, Winter, Thenen).*

Beim Menschen empfahl *Kothe* für schwere Kollapszustände die intravenöse Injektion von $^{1}/_{2}$—1 *cm*³ einer 1$^{0}/_{00}$igen Adrenalinlösung, beim drohenden Verblutungstode den Zusatz von einigen (6—8) Tropfen Adrenalin zu der zur intravenösen Infusion benützten Kochsalzlösung. Die günstige Wirkung der Adrenalin-Kochsalzinfusionen konnte *Heidenhain* auch bei der septischen Peritonitis, die nach den Untersuchungen von *Romberg* und *Pässler,* sowie von *Heinecke* auf einer zentralen Vasomotorenlähmung beruht, beobachten.

Große Mengen verdünnter Adrenalinlösungen fanden auch bei der Herzschwäche diphtheriekranker Kinder mit gutem Erfolge Verwendung *(Pospischil).*

In neuester Zeit konnte *F. Meyer* zeigen, daß bei Kaninchen, welche mit Diphtherietoxin vergiftet und bereits moribund waren, nach der intravenösen Injektion einer Adrenalinkochsalzlösung ein Anstieg des Blutdruckes und Pulsbeschleunigung, evidente Besserung der Atmung, Rückkehr des erloschenen Koronalreflexes eintrat, und die Tiere erst nach 7 Stunden starben.

Nachdem, wie wir noch sehen werden, das Adrenalin neben seiner Gefäßwirkung auch einen tonisierenden Einfluß auf den Herzmuskel ausübt, ist seine Anwendung bei allen Formen von Kreislaufschwäche angezeigt. Die vorliegenden günstigen Erfahrungen am Menschen *(Meissl, Rothschild, Calmann, John)* sprechen für die Berechtigung des Satzes von *Kothe*: „Das Adrenalin ist das stärkste **Analepticum**, welches wir zur Zeit besitzen."

Bei der Darstellung der sonstigen physiologischen Wirkungen des Adrenalins muß die Tatsache eine besondere Berücksichtigung finden, daß diese Substanz auf eine Reihe vom Sympathicus innervierter muskulöser und drüsiger Organe eine intensive Wirkung entfaltet. Nachdem *Lewandowsky* (1899) als erster die Beobachtung mitgeteilt hat, daß bei der Katze die intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt eine Kontraktion der sympathisch innervierten Muskeln des Auges und der Orbita bewirkt, und diese Beobachtung von *Boruttau* bestätigt wurde, waren es *Langley* und später sein Schüler *Elliott*, welche in ausgedehnten Untersuchungen die

Beweisführung antraten, daß das Adrenalin in seiner Wirkung ausschließlich auf die vom Sympathicus innervierten Gewebe beschränkt ist, und daß der Adrenalineffekt in allen Körperteilen identisch ist mit jener Wirkung, welche durch die elektrische Reizung des sympathischen Nerven des betreffenden Gebietes erzielt wird. Wirkt der sympathische Nerv fördernd, kontrahierend oder sekretionsanregend auf ein Organ, dann ist die Adrenalinwirkung gleichfalls eine fördernde. Folgt auf die sympathische Reizung die Hemmung einer Aktion, dann ist im selben Gewebe dasselbe auch nach Adrenalininjektion der Fall.

Bevor wir an die Darstellung der für diese Hypothese beigebrachten Beweise schreiten, dürfte es angezeigt sein, in Kürze die von den englischen Physiologen begründete Lehre der Innervation der vegetativen Organe zu erläutern.

Vegetatives Nervensystem.

Nach der älteren auf Grund von anatomischen und funktionellen Merkmalen durchgeführten Einteilung unterscheidet man den ganzen Nervenapparat in zwei große Systeme: 1. das cerebrospinale oder animale und 2. das sympathische oder vegetative Nervensystem. Während das erstere die der Willkür unterworfenen quergestreiften Muskeln auf dem Wege efferenter Nervenbahnen mit Impulsen versorgt und von den Sinnesorganen im weitesten Sinne durch die Zuleitung von afferenten Nerven Nachrichten empfängt, beherrscht das vegetative Nervensystem alle der Willkür nicht unterworfenen Funktionen, innerviert die glatte Muskulatur im ganzen Körper, die sezernierenden Drüsen und überdies noch die eine eigenartige Stellung erheischenden quergestreiften Muskeln des Herzens, endlich noch einzelne im Anfangs- und Endteil des Darmkanals und im äußeren Genitaltrakte vorhandene quergestreifte Muskelzellen.

Aus der deskriptiven Anatomie weiß man seit längerer Zeit und die experimentelle Erfahrung hat es bestätigt, daß beide Systeme nicht völlig getrennt sind, daß das sympathische Nervensystem kein selbständiges ist, sondern daß vom Hirn und Rückenmark auf dem Wege der Rami communicantes zahlreiche Nervenfasern zum sympathischen System ziehen. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Systemen liegt aber darin, daß die Nervenverbindung des quergestreiften Muskels mit seinem Zentrum durch ein einziges Neuron hergestellt wird, welches aus der Ganglienzelle, der peripheren Nervenfaser und ihrer Endausbreitung besteht, während im vegetativen System in den Verlauf des Nerven von seinem Zentrum (Hirn und Rückenmark) bis zu dem Erfolgsorgan Ganglien eingeschaltet sind, zunächst in Form der Grenzstrangganglien, weiterhin noch Ganglien 2. und 3. Ordnung. Diese Ganglien besitzen eine besondere physiologische Bedeutung. In ihnen findet eine Unterbrechung des Neurons statt, und es beginnt mit einer Ganglienzelle und ihrer Nervenfaser das zweite Neuron. Anatomisch ist das vegetative System demnach durch das Vorhandensein von präganglionären und postganglionären Fasern gekennzeichnet. Daß aber diese Unterscheidung auch in funktioneller Richtung von Bedeutung ist, daß mit anderen Worten in den Ganglienzellen eine Umschaltung der Erregung stattfindet, läßt sich dadurch zeigen,

daß die Reizung der präganglionären Nervenfasern vor und nach der Ausschaltung der Ganglien, wie eine solche durch Anämie, besonders aber durch ein diese Ganglienzellen spezifisch lähmendes Gift, das Nikotin, herbeigeführt werden kann, differente Reizerfolge ergibt.

Der englische Physiologe *Gaskell* hat weiterhin auch auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß, während die motorischen Nerven der quergestreiften Muskeln das Zentralorgan in allen vorderen Rückenmarkwurzeln verlassen, die zur Versorgung der vegetativen Organe dienenden efferenten Fasern, welche er das viszerale Nervensystem genannt hat, nicht in einer kontinuierlichen Reihe von Vorderwurzeln aus dem Rückenmarke austreten, sondern in drei Abschnitten, die voneinander durch die Nervenwurzeln der Plexus der vorderen und hinteren Extremitäten getrennt sind. *Langley* hat dann an Stelle der früher üblichen Bezeichnungen vegetatives, sympathisches, organisches, ganglionäres Nervensystem die ganze Gruppe als autonomes Nervensystem bezeichnet. Entsprechend der von *Gaskell* gegebenen Einteilung unterscheidet *Langley* drei Abschnitte des autonomen Nervensystems: 1. das kraniozervikale, 2. das thorazikolumbale und 3. das sakrale autonome System. Der mittlere thorazikolumbale Teil, somit der Brust- und Bauchgrenzstrang mit seinen Geflechten und Verzweigungen bildet das sympathische System im engeren Sinne, dem dann noch die Plexus von *Auerbach* und *Meissner* als eigenes enterales Darmnervensystem beizuzählen sind.

Langley und nach ihm alle englischen Autoren verstehen also unter autonomem Nervensystem die Gesamtheit aller Nerven, welche unwillkürliche Organe innervieren. Dieser Nomenklatur nach ist das sympathische System nur eine Unterabteilung des großen autonomen Systems. Die späteren, insbesondere deutschen Autoren bezeichnen die in der Ganglienkette des Grenzstranges verlaufenden und aus dem Rückenmark durch die Nervenwurzelreihe vom ersten Thorakal- bis zum IV. Lumbalnerven austretenden Fasern als **sympathisches System** und stellen demselben das autonome System gegenüber. Nach dieser Auffassung besteht das **autonome Nervensystem:** 1. aus den kraniobulbären, dem Mittelhirn und verlängerten Marke entstammenden Nervenfasern, welche in den Bahnen des Nervus oculomotorius (III), Nervus facialis (VII), Nervus glossopharyngeus (IX), Nervus vagus (IX) verlaufen, 2. aus den sakralen, dem untersten Lumbal- und Sakralmarke entstammenden Nervenfasern, welche im Nervus pelvicus enthalten sind.

Diese Gegenüberstellung gründet sich vor allem auf die Tatsache, daß nahezu alle vegetativen Organe eine doppelte Innervation besitzen.

Das sympathische System versorgt im ganzen Körper die glatten Muskelfasern sowohl der einzelnen Organe als auch jene der Gefäße, ferner die drüsigen Organe. Aber nur die Schweißdrüsen, die Haarmuskeln der Haut und ein Teil der Gefäßmuskeln der Eingeweide besitzt eine ausschließlich sympathische Innervation. In allen Gebieten ist neben der sympathischen noch eine kranial- oder sakral-autonome und zum Teil wie bei den Vasodilatatoren der Extremitäten auch eine spinale Nervenversorgung vorhanden. In vielen Fällen sind nun die autonomen Nerven tatsächlich physiologische Antagonisten der sympathischen Fasern, indem sie die glatten Muskeln, Drüsen, Gefäße und das Herz in entgegengesetzter Richtung beeinflussen als der sym-

pathische Nerv. Dort, wo der Sympathicus eine Tätigkeit auslöst, wird dieselbe durch den autonomen Nerven gehemmt.

Zunächst hatte es wohl den Anschein, daß fördernde und hemmende Fasern[1]) aus differenten Teilen des Nervensystems stammen, daß die eine Art dem sympathischen und die andere dem autonomen Nervensystem angehört.

Bei genauerer Untersuchung zeigte es sich jedoch, daß antagonistische Erfolge erzeugende Fasern nicht immer aus verschiedenen Quellen stammen müssen.

Die nähere Prüfung ergab, daß häufig beide Systeme scheinbar der gleichen Funktion dienende Nervenfasern zu demselben Organ senden, und andrerseits auch antagonistisch wirkende Fasern aus demselben System stammen können.

Wir müssen annehmen, daß bei der vollkommenen Nervenversorgung der vegetativen Organe eine vierfache Innervation vorhanden ist, nämlich 1. autonom fördernde, 2. autonom hemmende, 3. sympathisch fördernde und 4. sympathisch hemmende Nervenfasern. Wir besitzen bereits hinreichend klargestellte Beispiele einer solchen vierfachen Innervation, doch sind unsere Kenntnisse mit Rücksicht auf die kurze Spanne Zeit, seit welcher dieser Frage nähere Aufmerksamkeit geschenkt wird, im ganzen noch lückenhafte, so daß eine genauere Erforschung der Innervationsverhältnisse der einzelnen vegetativen Organe noch eine Aufgabe für die Zukunft bildet.

Die Tabelle auf S. 182—183 gibt ein Bild von dem heutigen Stande der Kenntnisse über die Innervation der vegetativen Organe. Sie zeigt zugleich das Verhalten der einzelnen Organtätigkeiten gewissen Giften gegenüber.

Wesentliche funktionelle Merkmale und Differenzen zwischen animalem und vegetativem Nervensystem einerseits und den einzelnen Anteilen des vegetativen Systems, nämlich den sympathischen und autonomen Nerven andrerseits, sind durch das Studium der Wirkungen einzelner Gifte aufgedeckt worden. Diese Unterschiede sind größtenteils durchgreifende und gesetzmäßige, sie sind im Chemismus der Organe, beziehungsweise in chemischen Differenzen der Nervenendigungen begründet.

Langley konnte zunächst zeigen, daß wir im Nikotin eine Substanz haben, welche im ganzen vegetativen Nervensystem auf jene Ganglienzellen, in welchen eine anatomische Unterbrechung des Neurons und eine funktionelle Umschaltung der Nervenerregung stattfindet, eine elektive Wirkung entfaltet. Nach intravenöser Injektion von Nikotin und noch besser nach lokaler Applikation einer verdünnten Lösung auf einen Ganglienknoten tritt eine vorübergehende Erregung und nachfolgende Lähmung jener Ganglienzellen ein, welche Umschaltestationen sind. Während vor der Nikotinwirkung die elektrische Reizung einer dem vegetativen Nervensystem angehörigen Nervenfaser einen gewissen Reizeffekt gibt, gleichgültig, ob die Faser vor ihrem Eintritte in das Ganglion oder nach ihrem Austritte gereizt wurde, lähmt das Nikotin die unterbrechende Ganglienzelle — und nur diese allein, aber

[1]) Einer von englischen Autoren eingeführten Nomenklatur folgend, wollen wir die Auslösung einer Aktion, gleichgültig, ob es sich dabei um eine Muskelkontraktion, um die Verstärkung der Herztätigkeit, um eine Gefäßkontraktion oder um die Anregung der Sekretion einer Drüse handelt, als Förderung (F) bezeichnen, während unter Hemmung (H) im allgemeinen die Verhinderung einer Aktion (Muskelerschlaffung, Herzhemmung, Vasodilatation) zu verstehen wäre.

Vegetatives

Autonome Nerven.

Ursprung	Verlauf	Peripheres Ganglion	Wirkung der Reizung	Wirkung von: Pilokarpin	Wirkung von: Atropin	Wirkung von: Nitriten nach *Fröhlich* u. *Löwi*
Kranial-Mittelhirn	N. III.	G. ciliare	M. Sphincter iridis . . . . . . F.	F.	F. L.	
			M. ciliaris . . . . F.	F.	F. L.	
	N. VI.		Nickhaut M. retractor . . . . . H.			H. L.
Bulbär	N. VII. Chorda tympani	G. submax. u. sublinguale	Submaxillar- u. Sublingualdrüse:			
			Sekretion . . . . F.	F.	F. L.	
			Gefäße . . . . (F.) u. H.		F. L. (?)	H. L.
	N. VII.	G. spheno-palatinum	Schleimhaut der Zunge:			
			Sekretion . . . . F.	F.	F. L.	
			Gefäße . . . . F. u. H.			H. L.
	N. IX.	G. oticum	Schleimhaut der Wange:			
			Sekretion . . . . F.	F.	F. L.	
			Gefäße . . . . F.			
	N. X. Nervus vagus	G. Vagi	Bronchialmuskeln . . . . . . F.	F.	F. L.	
			Herzmuskel . . . . H.	H.!	H. L.!	
			Muskeln des Verdauungskanales:			
			Oesophagus . . . . F.	F.	F. L.	
			Kardia . . . . F. u. H.	F.	F. L.	H. L.
			Magen . . . . F. u. H.	F.	F. L.	
			Dünndarm . . . . F. u. H.	F.	F. L.	
			Gallenblase . . . . F.		F. L.	
			Drüsen des Verdauungskanales:			
			Magen . . . . F.	F.	F. L.	
			Leber . . . . F.			
			Pankreas . . . . F.		F. L.	
				F!	F. L.!	
Sakral	Nervus pelvicus (erigens) (I.—III. Sakralnerv)	Periphere Ganglien im Becken	Gefäße des Rectum u. Anus . . H.			
			Muskeln d. Colon u. Rectum . F.	F.	keine F. L.!	
			M. recto-coccygeus . . . . . . F.	F.		
			Analsphincter . . . . H.			
			Harnblase:			
			Detrusor . . . . F.	F.	keine F. L.!	
			Sphincter . . . . H.			H. L.
			Urethra . . . . H.			H. L.
			Äußeres Genitale:			
			Gefäße . . . . H.			H. L.
			Muskeln (Retractor penis) . . . H.			H. L.

F. = Förderung einer Aktion (Muskelkontraktion, Beschleunigung der Herztätigkeit, Vasokon-
H. = Hemmung einer Aktion (Muskelerschlaffung, Verlangsamung [Hemmung] der Herztätigkeit, Vaso-

Nervensystem.

Sympathische Nerven aus den thorako-lumbalen Wurzeln.

Ursprung	Wirkung der Reizung		Wirkung von: Adrenalin	Wirkung von: Ergotoxin nach *Dale*	Wirkung von: Adrenalin od. Sympath.-Reizung nach Ergotoxin
	Nickhaut M. retractor	F.	F.		
I.–III. Th.	Lidmuskel	F.	F.	F. u. F. L.	keine od. geringe F.
	Orbitalmuskel	F.	F.		
I.–II. Th.	M. Dilatator pupillae	(H) u. F.	F.		
II.–IV. Th.	Gefäße des Gehirns	F.	F.		
	„ „ Ohres u. Kopfes	F.	F.		
IV.–VII. Th.	Haarmuskeln des Gesichtes und Halses	F.	F.	F. L.	keine F.
II.–IV. Th.	Submaxillar- u. Sublingualdrüse:				
	Sekretion	F.	F.	F. L.	keine F.
	Gefäße	F.	F.		
	Schleimhaut der Zunge:				
	Sekretion	F.	F.		
	Gefäße	F.	F.		
	Schleimhaut der Wange:				
	Sekretion				
	Gefäße	H.	F.(?)		
I.–V. Th.	Herzmuskel	F.	F.	F. L.	keine od. geringe F.
II. Thorakal- — IV. Lumbalwurzel	Muskeln des Verdauungskanales:				
	Oesophagus	H.	H.		
	Kardia	H.	H.		
	Magen	H. u. F.	H.	F.u.F.L.	H.
	Dünndarm	H.	H.		H.
	Gallenblase	F. u. H.	H.	F.u.F.L.	H.
	Gallengang	F.			
	Ileozökalsphincter (Katze)	F.	F.	F.u.F.L.	keine Wirkung
	Sekretion des Pankreas	F.	F.(?)		
	Gefäße der Lunge	?	?		
	„ d. Darmes bis z. Colon desc.	F.	F.	F.u.F.L.	H. (Blutdrucksenkung)
	„ der sonstigen Baucheingeweide	F. u. (H.)	F.	F.u.F.L.	H. (Blutdrucksenkung)
	Muskeln d. Milz, d. Ureters	F.	F.	F.u.F.L.	H.
	Muskeln d. inneren Genitale	F. u. (H.)	F.	F.u.F.L.	H.
	Gefäße der oberen und unteren Extremitäten	F. u. (H.)	F.	F.u.F.L.	H. ?
	Haarmuskeln	F.	F.	F.u.F.L.	keine Wirkung
	Schweißdrüsen	F.			
I.–IV. Lumbalwurzel	Gefäße des Rectum u. Anus	F.			
	Muskeln des Colon u. Rectum	H.			
	Analsphincter (Katze)	F.	F.	F.u.F.L.	H.
	Harnblase:				
	Detrusor	H.	H.		H.
	Sphincter	F.	F.	F. u. F. L.	keine Wirkung
	Urethra	F.	F.		
	Äußeres Genitale:				
	Gefäße	F.	F.		
	Muskeln (Retractor penis)	F.	F.	F.u.F.L.	keine Wirkung

striktion, Sekretion). F. L. = Förderungslähmung = Lähmung derselben Aktion.
dilatation). H. L. = Hemmungslähmung = Lähmung dieser Tätigkeiten. ! = Bemerkenswerte Ausnahmen.

keine sonstigen — und hat zur Folge, daß die Reizung der präganglionären Faser nunmehr wirkungslos ist, von der postganglionären Faser jedoch auch weiterhin der gewöhnliche Effekt erhalten wird.

Nachdem diese Wirkung des Nikotins sich nur auf das vegetative Nervensystem erstrecken kann, denn im cerebrospinalen efferenten Nervensystem gibt es nirgends eine Unterbrechung durch ganglionäre Zwischenstationen, dient das Nikotin einerseits zur Feststellung der Zugehörigkeit eines Reizerfolges zur Funktion des animalen oder vegetativen Nervensystems und andrerseits zur Entscheidung der Frage, ob ein bestimmter Ganglienknoten eine physiologische Unterbrechungsstation für eine bestimmte Nervenfaser bildet oder nicht. Während die anatomische Untersuchung die Einlagerung von mehreren Ganglien in den Verlauf der vegetativen Nerven nachweist, wissen wir jetzt durch das Studium der Nikotinwirkung, daß eine tatsächliche Unterbrechung der Nervenleitung stets nur an einer einzigen Stelle des Verlaufes erfolgt.

Innerhalb des vegetativen Nervensystems sind weiters elektive Giftwirkungen vorhanden, welche eine Differenzierung der autonomen und sympathischen Nerventätigkeiten ermöglichen. Lange bekannt und zum Teil schon therapeutisch verwertet sind die elektiven und zugleich antagonistischen Wirkungen des Atropins auf der einen und der Substanzen der sog. Muskaringruppe (Muskarin, Pilokarpin, Physostigmin) auf der anderen Seite auf gewisse Organe, beziehungsweise Organtätigkeiten. Die Körper der Muskaringruppe wirken erregend auf jene Tätigkeiten, welche durch das Atropin gelähmt werden. Bei der näheren Betrachtung zeigt es sich, daß ausschließlich solche Organe von diesen Giften beeinflußt werden, welche eine autonome Innervation besitzen, wie das Auge, die Speicheldrüsen und die auf dem Wege des N. vagus mit autonomen Fasern versorgten Organe, das Herz, die Bronchialmuskeln, der Magendarmkanal. Eine bemerkenswerte Ausnahme bilden nur die Schweißdrüsen, welche von diesen Giften gleichfalls erregt, beziehungsweise gelähmt werden, obwohl für diese Organe bis heute nur eine sympathische Innervation nachgewiesen ist. Weiters kann — an der Hand der Tabelle — leicht konstatiert werden, daß sich die reizende Wirkung des Pilokarpins — als Repräsentanten der Muskaringruppe — und die lähmende Wirkung des Atropins keineswegs auf alle durch das autonome System vermittelten Nervenwirkungen erstreckt, sondern ausschließlich auf jene, deren Funktion Förderung einer Aktion ist. Das Pilokarpin ist somit ein die autonome Förderung erregendes, das Atropin die autonome Förderung lähmendes Gift. Nur am Herzmuskel wirkt das Pilokarpin erregend, das Atropin lähmend auf die Hemmung. *Fröhlich* und *Löwi* konnten den Nachweis erbringen, daß die Nitrite gleichfalls ausschließlich auf autonome Nervenendigungen lähmend wirkende Gifte sind, welche aber nur die Erregbarkeit solcher autonomer Nerven vernichten, deren Funktion Hemmung ist.

Das **Adrenalin** ist **eine elektiv auf das sympathische Nervensystem** wirkende Substanz. Die Beweise für diese These werden wir im nächsten Abschnitt ausführlich erörtern. Hier sei zunächst nur auf die Tabelle (S. 182 u. 183) verwiesen, aus welcher hervorgeht, daß das Adrenalin nur auf sympathisch innervierte Gewebe einwirkt, daß seine Wirkung identisch ist mit jener, welche man durch elektrische Reizung sympathischer Fasern in einem bestimmten Organ erhalten kann. Das Adrenalin wirkt erregend auf sym-

pathische Nerven, gleichgültig, ob ihre Funktion Förderung oder Hemmung ist.

In Bezug auf die zwei letzten Kolonnen der Tabelle sei folgendes bemerkt. Die vorletzte Kolonne zeigt die Wirkungseffekte des Ergotoxins im Gebiete des sympathischen Nervensystems, während die letzte Kolonne die Wirkung der Sympathikusreizung und des Adrenalins nach der Ergotoxinvergiftung darstellt. *Dale* hat gezeigt, daß bei der Giftwirkung der Mutterkornpräparate, des Ergotoxins, zunächst eine Erregung, dann eine Lähmung sympathischer Nervenendigungen vorliegt, die sich aber ausschließlich auf die fördernden Funktionen erstreckt, während die hemmenden unbeeinflußt bleiben, so daß bei einer nachfolgenden Adrenalininjektion eine paradoxe Adrenalinwirkung in Erscheinung tritt. Die hieraus sich ergebenden Schlüsse werden wir später erörtern.

Die physiologischen Wirkungen des Adrenalins und die sympathische Innervation.

Gefäße. Bei der so augenfälligen Wirkung der aktiven Substanz der Nebenniere auf die Gefäße wurde sehr bald die Frage aufgeworfen, ob hier eine direkte Aktion auf die kontraktilen Elemente der Gefäßwand vorliegt, oder ob sich die Gefäßmuskeln erst infolge der Erregung peripherer nervöser Apparate, welche dem sympathischen Nervensystem angehören, kontrahieren.

Oliver und *Schaefer* haben zunächst eine Einwirkung auf die Muskulatur angenommen, und diese Annahme unter anderem auch mit dem Hinweise auf die Wirkung der Nebennierenextrakte auf das Herz und die quergestreiften Muskeln gestützt.

Im Sinne einer direkten Einwirkung der Substanz auf die Gefäße spricht auch die Tatsache, daß beim Hühnchenembryo zu einem Zeitpunkte, in welchem in der Gefäßwand noch keine nervösen Elemente nachweisbar sind, nach Aufträuflung von einem Tropfen Nebennierenextrakt eine deutliche Verengerung der Gefäße wahrzunehmen ist (*Königstein*).

Ich konnte in Versuchen mit künstlicher Durchblutung der hinteren Extremitäten des Hundes feststellen, daß die durch Nebennierenextrakt hervorgerufene, in der Verminderung des venösen Ausflusses sich manifestierende Gefäßverengerung auch dann noch eintritt, wenn der Versuch an einem Tier ausgeführt wurde, welches durch größere Mengen von Kurarin gelähmt war, oder wenn dem durchströmenden Blute vorher Kurarin zugesetzt war. Nachdem nach *Tillié* das Kurarin eine Lähmung der vasokonstriktorischen Nervenendigungen bedingt, so ist durch diesen Versuch der Nachweis erbracht, daß die gefäßverengende Wirkung wenigstens zu einem Teil auf einer direkten muskulären Aktion der Substanz beruht. Ich konnte allerdings beobachten, daß das Nebennierenextrakt vor der Kurarinwirkung eine erheblich stärkere Wirkung entfaltet als nach derselben, so daß an dem Zustandekommen der Vasokonstriktion die peripheren Nervenapparate sicher in hervorragendem Maße beteiligt sind.

Langley konnte an den Gefäßen der Glandula submaxillaris nach intravenöser Nebennierenextraktinjektion auch nach Degeneration der postganglionären sympathischen Fasern nur eine Konstriktion beobachten, so daß er zunächst die direkte Muskelwirkung der Substanz für wahrscheinlich hielt.

Er hob allerdings die differente Wirkung des Extraktes in verschiedenen Gefäßgebieten und den Parallelismus zwischen der Aktion dieser Substanz und der Reizwirkung der sympathischen Nerven auf bestimmte Gefäßgebiete ausdrücklich hervor.

Nach *Brodie* und *Dixon* weist die Unwirksamkeit des Adrenalins auf die Lungengefäße schon zur Genüge darauf hin, daß die Substanz auf sympathische Nervenendigungen und nur auf diese, nicht aber auf die glatte Muskulatur einwirkt.

Brodie und *Dixon* haben, um die Nervenendwirkung des Adrenalins zu beweisen, die Wirkung desselben geprüft, nachdem sie in den Gefäßen des großen Kreislaufes mittelst Kokain, Kurare oder Apokodein eine Lähmung der vasokonstriktorischen Fasern hervorgerufen haben. Während sie mittelst Kokain keine befriedigenden Resultate erzielten, fanden sie nach Kurare die Vasokonstriktion durch Adrenalin zwar nicht aufgehoben, doch erheblich abgeschwächt. Demgegenüber fand *Läwen* bei der Durchströmung der hinteren Extremitäten von Fröschen, welche mit Kurarin vergiftet waren, keine Abschwächung der Suprareninwirkung, somit keinen direkten Antagonismus zwischen Kurarin und Suprarenin, so daß er die direkte Muskelwirkung des Suprarenins für erwiesen hält.

Eine noch größere Beweiskraft für die Nervenendwirkung des Adrenalins in den Gefäßen, sowie am Herzen und am Darm kann man den Versuchen von *Dixon* mit Apokodein beimessen. *Dixon* zeigte, daß das aus dem Kodein durch Dehydratation gewonnene Alkaloid Apokodein in mäßigen Dosen sympathische Nervenzellen in der gleichen Weise lähmt, wie das Nikotin. Eine mäßige Apokodeindosis bewirkt Gefäßerweiterung und konsekutiven Blutdruckabfall, Beschleunigung des Herzschlages und Verstärkung der autonomen Bewegungen der glatten Muskeln des Darmes. Nach solchen Dosen bleibt die Adrenalinwirkung in jeder Beziehung unverändert erhalten.

Große Dosen von Apokodein erzeugen eine kurareähnliche Lähmung in den Nervenendigungen der quergestreiften Muskeln, eine Lähmung der Vagusendigungen im Herzen ähnlich wie das Atropin und weiterhin eine komplette Lähmung der vasomotorischen Nervenendigungen. In dieser Phase der Apokodeinvergiftung erzeugt das Adrenalin weder eine Blutdrucksteigerung, noch Effekte an den vom Sympathicus innervierten Anteilen des Darmes. Jene Substanzen, welche wie das Baryum auf die glatte Muskulatur der Gefäße direkt einwirken, erzeugen auch in diesem Stadium eine Drucksteigerung. Die Adrenalinwirkung wird somit nach *Dixon* durch die sympathischen Nervenendigungen vermittelt.

Der Beweis einer Identität der Adrenalinwirkung mit Sympathicusreizung in bezug auf die Blutgefäße wäre dann erbracht, wenn es sich zeigen ließe, daß das Adrenalin dort, wo die sympathische Innervation eine hemmende, also vasodilatierende ist, gleichfalls Gefäßerweiterung erzeugt.

In bezug auf die Buccofacialgegend wird von *Dastre* und *Morat* und in bezug auf die Niere von *R. Bradford* angegeben, daß im Sympathicus vasodilatierende Fasern für diese Körperteile verlaufen. *Elliott* konnte durch Adrenalin in keinem Gebiete primäre Vasodilatation erzeugen, auch dann nicht, wenn er auf Grund der Erfahrung, daß die gefäßerweiternden Nerven bereits auf schwächere Reize reagieren, minimale Adrenalinmengen verwendete. *Sollmann* und *Pari* beobachteten zuweilen eine Dila-

tation der Nierengefäße auf Adrenalin, während *Jonescu* neuestens auf die schon nach minimalen Dosen eintretende Konstriktion der Nierengefäße hingewiesen hat.

Nach *Elliott* und *Dale* gelingt es, durch Chrysotoxin die gefäßerweiternde Wirkung des Adrenalins nachzuweisen. Nach intravenöser Injektion von 100 *mg* Chrysotoxin hat die Splanchnicusreizung statt einer Drucksteigerung einen Druckabfall zur Folge. In der gleichen Weise bewirkt auch Adrenalin nunmehr eine Senkung des arteriellen Blutdruckes, die ungefähr so lange anhält, wie die Steigerung des Druckes beim normalen Tier. Diese Drucksenkung durch Adrenalin und die gleiche Wirkung der Sympathicusreizung dürfte durch Erregung vasodilatierender Nervenendigungen bedingt sein.

Die gefäßerweiternde Wirkung des Adrenalins kann an den Koronargefäßen des Herzens demonstriert werden. Daß das Adrenalin keine Verminderung, eher eine Vermehrung der Blutdurchströmung des Herzens hervorruft, war bekannt und wurde als Folge der verstärkten Tätigkeit gedeutet. *Elliott* zeigte, daß auch an einem mit *Locke*scher Flüssigkeit durchströmten Ventrikelstück durch Adrenalin ein verstärkter Durchfluß erzeugt wird.

Wichtige Auskünfte über die Gefäßwirkung des Adrenalins und deren Abhängigkeit von der Art der Innervation verdanken wir dem Umstande, daß diese Substanz auch auf ausgeschnittene und überlebende Streifen aus arteriellen Gefäßen eine Wirkung entfaltet. Durch die Untersuchung von *Bayliss*, *Mac William* und *v. Frey* ist gezeigt worden, daß isolierte Blutgefäße bei geeigneter Behandlung tagelang am Leben erhalten werden und reizbar bleiben können. Auf diese Erfahrungen gestützt, hat *O. B. Meyer* eine Methode ausgearbeitet, mit welcher die Einwirkung verschiedener Arzneimittel auf die Gefäße studiert werden kann. Ein ausgeschnittener zirkulärer Arterienstreifen wird in einer mit Sauerstoff durchströmten und auf Körpertemperatur erwärmten Ringerlösung der Länge nach gespannt aufgehängt und seine Längenänderungen werden durch Hebelübertragung graphisch verzeichnet. Die überlebende Wand der großen Arterien des Rindes erfährt auf Zusatz von Adrenalin eine erhebliche Verkürzung, deren Größe bis zu einem gewissen Grade der zugesetzten Adrenalinmenge parallel ist. Die Schwellenkonzentration des Adrenalins wurde bei einer Verdünnung von 10^{-9} oder von 0·000015 *mg* auf 15 cm^3 Ringerlösung (1 : 1000 Millionen) gefunden. Mit steigender Konzentration wächst die Verkürzungsgröße. Der maximale Reizerfolg wird bei einer Verdünnung von 1 : 50.000 erreicht.

Die Empfindlichkeit dieser Reaktion ermöglicht ihre Verwertung zum Nachweise und zu quantitativen Bestimmungen von Adrenalin als biologische Methode.

Meyer konnte mit Hilfe derselben im defibrinierten Rinderblut oder Serum das Vorhandensein von Adrenalin nachweisen. Inwieweit die *Meyer*sche Methode zum Nachweise des Adrenalins im heterogenen Blutserum verwendet werden kann, wird noch später zu erörtern sein. Von der Empfindlichkeit dieser Reaktion konnte ich mich in zahlreichen eigenen Versuchen überzeugen. Es gelang mir auf diese Weise der Nachweis von Adrenalin in den Bauchmarkganglien des Blutegels und ich konnte feststellen, daß mit dem Extrakte, welches aus der frisch herauspräparierten

Ganglienkette von zehn Blutegeln mit 2 *cm*³ Kochsalzlösung bereitet wurde, eine Gefäßverkürzung zu erzielen ist, welche einer Konzentration von 10^{-8} bis 10^{-7} Adrenalin entspricht. Die Eisenchloridprobe gab in diesem Falle kein sicheres Resultat; der später zu erwähnende Adrenalinnachweis am überlebenden Kaninchenuterus nach *Fraenkel* bestätigte fast ziffernmäßig genau die am Gefäßstreifen gewonnenen Ergebnisse.[1])

Meyer konnte mit Hilfe seiner Methode nachweisen, daß das Adrenalin nicht nur auf die gewöhnlich benützten Präparate aus der Karotis und der Subclavia des Rindes, sondern auch auf Streifen aus der Pulmonalarterie und auf Längsstreifen aus der Vena jugularis verkürzend einwirkt. Auf Grund seiner Erfahrungen über die am ausgeschnittenen Gefäße nachweisbare antagonistische Wirkung zwischen Adrenalin einerseits und Atropin, Kokain und Kurare andrerseits nimmt *Meyer* eine Nervenendwirkung des Adrenalins an und führt als weitere Beweise hierfür die Wirksamkeit niedriger Konzentrationen und nur innerhalb gewisser Temperaturgrenzen, das Erlöschen der Adrenalinwirkung am einige Tage alten Präparate, während die Empfindlichkeit für muskuläre, elektrische Reizung noch sehr gut erhalten ist, und endlich noch die Tatsache an, daß das Adrenalin auf die Gefäßmuskeln erregend, auf die überlebende Darmmuskulatur hingegen kontraktionshemmend wirkt.

Die Abhängigkeit der Adrenalinwirkung auf die Gefäßmuskulatur von der vasomotorischen Innervation konnte dann *O. Langendorff* mit Hilfe derselben Methode in überzeugender Weise dartun. An ausgeschnittenen Gefäßstreifen aus den Koronargefäßen des Rindes tritt auf Adrenalinzusatz keine Verkürzung, sondern eine unzweifelhafte, oft recht beträchtliche Verlängerung ein. Hier bewirkt also die Substanz keine Konstriktion wie in anderen Gefäßen, sondern eine Dilatation. Dieses Versuchsergebnis wird verständlich, wenn wir bedenken, daß die sympathische Innervation aller peripheren Gefäße eine konstriktorische ist, daß aber nach den Untersuchungen von *P. Maass* die Kranzgefäße des Herzens in den sympathischen Nervenbahnen, welche das Ganglion thoracicum primum und die Ansa Vieussenii passieren, nur Dilatatoren erhalten, während die Gefäßverengerer im Nervus vagus verlaufen.

Nebenbei sei bemerkt, daß der von *Langendorff* entdeckte Antagonismus zwischen den Gefäßen des Herzens und den sonstigen peripheren Gefäßen auch gegenüber anderen Substanzen in Erscheinung tritt. *Eppinger* und *Hess* fanden, daß Pilokarpin, Physostigmin und Cholinchlorhydrat *(Merck)* im Gegensatz zum Adrenalin an Streifen aus peripheren Gefäßen eine Verlängerung, an den Koronargefäßen eine Verkürzung, d. h. Verengerung hervorrufen. Eine Reihe von Substanzen wirkt auf beide Gefäße in gleichem Sinne, und zwar verengend, wie das Chlorbaryum, Kalziumsalze und Digitaliskörper oder erweiternd, wie Atropin, Ergotin und die Nitrite. Nach *Pal* soll das Pilokarpin auf die Wand der Arteria coronaria, mesenterica und femoralis kontrahierend, auf die Art. renalis erweiternd wirken.

Die mitgeteilten Erfahrungen berechtigen zu dem Schlusse, daß der Angriffspunkt des Adrenalins an den Gefäßen nicht in der Mus-

---

[1]) Die Angabe in der Monographie von *v. Neusser* und *Wiesel*, daß sich die physiologischen Wirkungen der Ganglien des Bauchmarkes von Wirbellosen „nach *Wiesel*" genau mit denen der chromaffinen der Wirbeltiere decken, beruht — wie mir *Wiesel* mitteilt — auf einer irrtümlichen Namensverwechslung.

kulatur selbst, sondern in jenen Apparaten liegt, welche mit den sympathischen Nervenendigungen in Verbindung stehen.

Das Herz. Die Wirkung des Adrenalins auf das Herz tritt, wie wir bereits wissen, nur dann rein in Erscheinung, wenn die Nervenendigungen des hemmenden Vagus durch Atropin gelähmt sind. Bei intakten Vagis überwiegt die Verlangsamung des Herzschlages, welche zunächst als Folge des hohen arteriellen Blutdruckes zu betrachten ist. Aber auch die Durchtrennung der Vagi am Halse beseitigt nicht vollkommen die Tendenz des Herzens zur verlangsamten und von einzelnen arhythmischen Schlägen unterbrochenen Schlagfolge. Die Steigerung des Venendruckes, die Unmöglichkeit der vollkommenen Entleerung des Ventrikels gegen den hohen Druck erklärt zur Genüge die Pulsverlangsamung und die extrasystolische Arhythmie.

Erst nach Lähmung der herzhemmenden Vagusendigungen im Herzen durch Atropin kann man auch an dem in situ belassenen Säugetierherzen die eigentliche Adrenalinwirkung sehen. Es tritt hierbei zumeist eine weitere Beschleunigung der Kontraktionen und insbesondere eine Verstärkung der Kammersystolen ein, die man durch die Registrierung der Muskelkontraktionen und durch die Plethysmographie des Herzens zur Darstellung bringen kann. Diese Verstärkung der Herzaktion ist nicht etwa die Folge der beim hohen arteriellen Druck gebesserten Zirkulationsverhältnisse, sondern durch eine direkte Einwirkung der Substanz auf das Herz selbst hervorgerufen. Es gelingt nämlich am chloralisierten Tiere, bei welchem die Herztätigkeit eine sehr starke Abschwächung erfahren hat oder bereits zum Stillstand gekommen ist, durch intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt eine Wiederbelebung zu erzielen, so daß das Herz zunehmend kräftigere und raschere Kontraktionen ausführt, der bis zur Abszisse gesunkene Blutdruck wieder ansteigt und bei Wiederholung der Injektion das Herz längere Zeit in guter Tätigkeit erhalten bleibt. Einen gleichen Effekt erzielt man bei der Vergiftung mit Kalisalzen, welche zum diastolischen Stillstande führende typische Herzgifte sind *(Gottlieb)*.

Die Wiederbelebung des Herzens, die Beschleunigung und Verstärkung seiner Kontraktionen durch Adrenalin bildet zweifellos mit einen wichtigen Faktor der bereits besprochenen analeptischen Wirkung dieser Substanz bei den durch Gefäßlähmung oder temporäre Herzschwäche bedingten Kollapszuständen.

Die Herzwirkung des Adrenalins kann auch am ausgeschnittenen überlebenden Herzen demonstriert werden. *Oliver* und *Schäfer* fanden, daß das Nebennierenextrakt am isolierten und mit physiologischer Kochsalzlösung durchströmten Froschherzen, wenn es still steht, spontane Kontraktionen hervorruft, und am schwach schlagenden Herzen eine Verstärkung und Beschleunigung des Rhythmus, Regularisierung der Kontraktionen und Verschwinden etwaiger Gruppenpulse bedingt.

Am isolierten, nach der *Langendorff*schen Methode durchströmten Säugetierherzen tritt der tonisierende Einfluß des Adrenalins in einer Beschleunigung und mächtigen Verstärkung der Kontraktionen deutlich in Erscheinung *(Gottlieb, Hedbom, Braun* und *Mager, Cleghorn)*. Die nach längerer Absperrung der Speisungsflüssigkeit eintretende oder durch lähmende Herzgifte herbeigeführte Abschwächung der Herztätigkeit läßt sich durch

Adrenalinzufuhr immer wieder beheben, erst bei längerer Einwirkung dieser Substanz beobachtet man Gruppenbildung und Frequenzabnahme als Zeichen der herabgesetzten Tätigkeit des Herzens. Auch am isolierten Herz-Lungenkreislaufe nach *Hering-Bock* läßt sich die Pulsbeschleunigung und die Vergrößerung der Herzkontraktionen nach Adrenalin konstatieren.

Gottlieb hat am ausgeschnittenen Froschherzen festzustellen gesucht, ob die Nebennierenextrakte auf die Muskulatur des Herzens oder auf die Ganglien einwirken. Die durch die erste *Stannius*sche Ligatur zwischen Sinus und Vorhof zum Stillstand gebrachte Herzkammer wird durch die Injektion einer geringen Menge von Nebennierenextrakt in der gleichen Weise zur rhythmischen Kontraktion gebracht, wie durch die sogenannte zweite *Stannius*sche Ligatur. Nach dem Anlegen der zweiten *Stannius*schen Ligatur steht aber die nunmehr ganglienfreie Herzkammer auch nach der Nebennierenextraktinjektion still und antwortet auf eine mechanische Reizung nur mit einer Kontraktion. Auf Grund dieser Versuche gelangte *Gottlieb* zur Ansicht, daß das Nebennierenextrakt ein energisches Reizmittel für die motorischen Ganglien des Ventrikels bildet.

In neuerer Zeit wird die Frage, ob die Adrenalinwirkung am Herzen eine direkte muskuläre Aktion darstellt oder ob es sich hierbei um eine Beeinflussung von sympathischen Nervenendigungen handelt, welche auf den Bahnen der Nervi accelerantes zum Herzen ziehen, vielfach diskutiert. Für die letztere Annahme werden die nachfolgenden Beweise angeführt.

Nach *Elliott* kann eine Herzwirkung des Adrenalins nicht bei allen Tierarten beobachtet werden. Das Herz der wirbellosen Tiere, beispielsweise das Krebsherz, scheint auf das Adrenalin gar nicht zu reagieren.

Nach den Untersuchungen von *Gaskell* hat im Herzen der Schildkröten und Vögel nur der Vorhof eine Verbindung mit verstärkenden (augmentatorischen) Fasern, während die Ventrikel weder mit beschleunigenden noch mit hemmenden Fasern versorgt sind. Bei der Schildkröte konnte *Elliott* feststellen, daß durch das Adrenalin nur die Vorhofkontraktionen verstärkt und beschleunigt werden, während die Kammer unbeeinflußt bleibt. Am unversehrten Herzen übernimmt wohl der Ventrikel den beschleunigten Rhythmus, doch seine Zusammenziehungen sind hierbei verkürzt. Bei den Vögeln wird das ausgeschnittene Herz (der Taube) mächtig erregt, wenn zur Durchspülungsflüssigkeit Adrenalin zugesetzt wird. Nach Abtrennung der Vorhöfe bleibt die Schlagfolge des Ventrikels noch einige Zeit erhalten, doch kann das Adrenalin am Ventrikel keine weitere Änderung hervorrufen, während Vorhofstücke auf das Adrenalin noch mit beschleunigtem Kontraktionsrhythmus antworten. Im allgemeinen reagieren die mit sympathischen Nerven besser oder ausschließlich versorgten Anteile des Herzens, nämlich die Vorhöfe besser auf das Adrenalin als die Herzkammern.

Am Fischherzen erzeugt das Nebennierenextrakt, wie ich an meinen im Jahre 1899 aufgenommenen Kurven der Herztätigkeit von Torpedo ersehen kann, eine deutliche Verstärkung der Kontraktionen des Ventrikels. Der Rhythmus wird an dem in situ befindlichen Herzen eher verlangsamt. Der aus einer Kiemenarterie verzeichnete Blutdruck steigt hierbei auf nahezu das doppelte an. Den gleichen Wirkungseffekt hatten auch Extrakte aus den Suprarenalkörpern derselben Tierart.

In neuester Zeit konnten *Gatin-Gruzewska* und *Maciag* am isolierten Herzen feststellen, daß das Herz der Kaltblüter gegen das Adrenalin viel weniger empfindlich ist und in erster Reihe mit einer Vergrößerung der Systolen-Amplituden, dann auch mit Verlangsamung des Rhythmus reagiert, während das Kaninchenherz schon auf minimale Dosen mit einer Beschleunigung und Verstärkung der Kontraktionen antwortet.

Die Einwirkung des Adrenalins auf das embryonale Herz scheint davon abhängig zu sein, ob dieses bereits eigene sympathische Nervenelemente besitzt. *Scott Macfie* fand, daß das Herz des 2—3tägigen Hühnerembryo durch Nebennierenextrakt in seinen Bewegungen nicht beeinflußt wird. Nach *Kuliabko* ist das Herz menschlicher Foeten nur wenig empfindlich auf Adrenalin. Ich konnte in der letzten Zeit feststellen, daß das embryonale Herz des Hühnchens gegen Adrenalin noch unempfindlich ist zu einer Zeit, in welcher die Gefäße der Area vasculosa bereits in der deutlichsten Weise zur Kontraktion gebracht werden. Am 5.—7. Tage, zur Zeit, wenn die Einwanderung sympathischer Nervenelemente stattgefunden hat und das Vorhandensein einer nach den biologischen Reaktionen als Adrenalin zu betrachtenden Substanz in den Extrakten von Hühnerembryonen nachzuweisen ist, reagiert auch das Herz auf Adrenalin deutlich mit Beschleunigung der Schlagfolge und einzelnen arhythmischen Schlägen.

Für die Feststellung des Angriffspunktes des Adrenalins am Säugetierherzen kommt den Versuchen von *Dixon* mit Apokodein eine ausschlaggebende Bedeutung zu.

Das Apokodein bewirkt am Herzen zunächst eine Lähmung der hemmenden Vagusendigungen. In dieser Phase wirkt das Adrenalin auf das Herz ebenso wie auf ein durch Atropin seiner Vagushemmung beraubtes Herz; es erzeugt eine Beschleunigung und Volumsvergrößerung der Herzschläge. Durch die Zufuhr weiterer Apokodeindosen können aber beide Effekte des Adrenalins am Herzen vernichtet werden. Die früher durch Adrenalin bedingte Beschleunigung der Herzschläge (von 93 auf 211 in der Minute) ist kaum mehr angedeutet (93 auf 101), nach einer weiteren Apokodeindosis tritt sogar eine Verlangsamung (auf 87 Schläge) ein. Selbst große Adrenalindosen können nunmehr weder eine Beschleunigung, noch eine Verstärkung der Systolen hervorrufen. Das Apokodein erzeugte nämlich eine Lähmung jener acceleratorischen sympathischen Nervenendigungen, auf welche das Adrenalin erregend einwirkt.

Die Wirkung des Adrenalins am Herzen scheint demnach in einer Erregung jener sympathischen Nervenendapparate zu bestehen, deren Funktion eine Förderung der Herztätigkeit ist.

Ergänzend sei erwähnt, daß neuestens *R. H. Kahn* am Elektrokardiogramm als Folge der intravenösen Adrenalininjektion eine Reihe von Erscheinungen eintreten sah, welche zum Teil auch bei starker künstlicher Vagusreizung zu erzielen sind. Hierher gehören die Verlängerung der Übergangszeit, Blockierung der Erregungsleitung, automatische und abgeschwächte Kammerschläge. Das den Herzunregelmäßigkeiten nach Adrenalin Typische aber sind längere Reihen dissoziierter Vorhof- und Ventrikelschläge, wobei letztere ein ganz normales Kammerelektrogramm liefern. Nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung entfallen alle diese Störungen und es tritt die Blutdrucksteigerung ohne wesentliche Änderung der Form des Elektrokardiogrammes rein hervor.

Verdauungskanal. Ausgeschnittene Streifen glatten Muskelgewebes aus dem Oesophagus oder Magen des Frosches, welche in frischem Zustande einen bedeutenden Tonus besitzen, erschlaffen und die spontanen Kontraktionen sistieren, wenn sie mit Nebennierenextrakt benetzt werden, und sind nunmehr auch für den elektrischen Reiz weniger ansprechbar *(Boruttau, Botazzi).* Die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die rhythmischen Kontraktionen des Magenringes vom Frosch oder Aal tritt schon bei einer Verdünnung von $1:10^{-6}$ ein *(O. B. Meyer).*

Beim Kaninchen sah *Langley* nach intravenöser Injektion eine rasch einsetzende Erschlaffung der Kardia, welche zum Abflusse einer im Oesophagus befindlichen Flüssigkeit führte. Niemals trat eine Kontraktion der Oesophagusmuskulatur ein, ja die spontan vorhandenen Kontraktionen verschwanden. Die Adrenalinwirkung steht im Gegensatz zur Wirkung des Vagus, denn die periphere Vagusreizung bewirkt eine Kontraktion des Magensphincters. Am bloßgelegten Magen ist eine Hemmung der spontanen Bewegung durch Adrenalin wahrzunehmen. Nach Aufhören der Kardia-Erschlaffung tritt eine rhythmische Magenkontraktion ein, so daß der Erfolg des Nebennierenextraktes dem einer Splanchnicusreizung gleichkommt. Auch *Elliott* konnte zeigen, daß die spontanen Bewegungen des Magens durch die Reizung des Splanchnicus und in gleicher Weise durch Adrenalin gehemmt werden, und die ganze Muskulatur zur Erschlaffung gebracht wird, während die Vagusreizung eine Kontraktion des Magens und peristaltische Bewegungen hervorruft. Der Sphincter pylori wird (beim Kaninchen) durch Adrenalin ebenso zur Kontraktion gebracht, wie durch Splanchnicusreizung.

Am Darm bewirkt das Nebennierenextrakt *(Boruttau, Pal)* eine Hemmung der peristaltischen und Pendelbewegungen, die erst nach einigen Minuten wieder einsetzen. Nach *Kuliabko* und *Alexandrowitsch* bewirkt das Adrenalin eine Erhöhung des Tonus der Darmmuskulatur und erzeugt Pendelbewegungen.

Die hemmende Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Dickdarm ist noch ausgesprochener. Beim Kaninchen erzeugt dasselbe eine Erschlaffung des Sphincter ani internus und ein Erblassen der Schleimhaut. Bei der Katze und beim Hunde tritt eine Kontraktion des Sphincter in derselben Weise ein, wie durch Reizung der sympathischen Fasern bei diesen Tieren.

Die Identität zwischen Adrenalin- und Sympathicuswirkung läßt sich am ganzen Verdauungskanal nachweisen. Mit Ausnahme der drei Sphincteren, des pylorischen, des ileocoecalen und des inneren Analsphincters, welche sich kontrahieren, tritt überall eine Erschlaffung ein.

Diese Übereinstimmung bleibt, trotzdem die Innervationsverhältnisse sich ändern, auch am Darm der Vögel und Amphibien. Der Oesophagus des Frosches und der Schildkröte erschlafft, der Magen kontrahiert sich auf Adrenalin ebenso wie auf Sympathicusreizung. Beim Huhn bewirkt das Adrenalin eine tonische Kontraktion des Duodenums und zum Teile des übrigen Dünndarmes, während der Dickdarm erschlafft und nur der ileocoecale und der innere anale Sphincter sich verengen. Der Vagus hat eine entgegengesetzte Wirkung, während der Reizerfolg der spinalen Wurzeln des Sympathicus mit der Adrenalinwirkung übereinstimmt.

An der **Harnblase** beobachtete *Lewandowsky* nach intravenöser Nebennierenextraktinjektion eine in der Abnahme des Binnendruckes sich manifestierende Erschlaffung des Detrusor. *Langley* fand an der Harnblase dieselbe Wirkung, wie sie durch Reizung des Ganglion mesentericum inferius oder des Nervus hypogastricus hervorgerufen werden kann. Bei lokaler Applikation tritt zuerst mit der Anämie eine lokale Kontraktion der Harnblase ein, die aber von einer Erschlaffung gefolgt ist.

Elliott untersuchte die Innervation der Harnblase und Urethra bei verschiedenen Säugern und fand, daß die Wirkung des Adrenalins auf die Muskulatur des Harntraktes überall mit der sympathischen Innervation übereinstimmt.

Bei allen Säugern ziehen zur Harnblase sympathische Fasern von lumbalen Nervenwurzeln auf dem Wege des Nervus hypogastricus und autonome Fasern von den sakralen Wurzeln im Nervus pelvicus (errigens). Bei der Katze führt die elektrische Reizung des Hypogastricus nach einer kurzen, vor allem die Basis betreffenden Kontraktion zu einer erheblichen Relaxation der Harnblase und zu einer starken Kontraktion der Urethra. Intravenöse Injektion von Adrenalin bedingt sofort eine kurze Kontraktion des Harnblasengrundes und der Urethra und eine vollkommene Erschlaffung des Harnblasenkörpers. Während der Adrenalinhemmung bewirkt die Reizung des Nervus pelvicus keine Kontraktion.

Beim Affen (Macacus rhesus) wird die Harnblase durch Hypogastricusreizung und Adrenalin in der gleichen Weise schwach zum Erschlaffen gebracht. Beim Kaninchen bewirkt Hypogastricusreizung einen geringen Anstieg des Blaseninnendruckes und Kontraktion der Urethra. Die gleiche Wirkung hat auch das Adrenalin. Die Harnblase des Meerschweinchens, Igels und der Ratte reagiert nicht auf Adrenalin. Beim Hunde ist vom Hypogastricus nur eine geringe Kontraktion des Blasengrundes zu erzielen und die Harnblasenmuskulatur wird ebensowenig beeinflußt. Beim Frettchen (Mustelus putorius, var. domestica) führt die Reizung des Hypogastricus zu einer vollständigen Kontraktion der Harnblase. Bei diesem Tier erfolgt auffallenderweise die motorische Innervation der Blase auf dem Wege des Sympathicus und die hemmende durch sakralautonome Fasern. Eine kleine Adrenalindosis intravenös führt gleichfalls zu einer mächtigen und anhaltenden Kontraktion der Harnblase dieses Tieres. Die Uretheren werden weder durch den Sympathikus noch durch Adrenalin in ihren auffallend intensiven peristaltischen Bewegungen beeinflußt. Die Blase von Herpestes mungo reagiert trotz der Verwandtschaft dieser Viverride mit den Musteliden nicht auf Adrenalin. Die Harnblase der Ziege und der indischen Zibethkatze (Viverra zibetha) verhält sich genau so wie die des Frettchens.

Durch diese differenten Verhältnisse bei der Blaseninnervation der verschiedenen Säuger wird klar gezeigt, daß das Adrenalin auch Hemmungswirkungen auf glatte Muskeln entfalten kann, wenn diese Muskeln vom Sympathicus hemmend beeinflußt werden. Diese Muskelhemmung durch Adrenalin ist unabhängig von der durch diese Substanz hervorgerufenen Anämie, denn bei der Katzenblase fehlt diese nahezu vollständig und doch ist die Muskelerschlaffung auch bei direkter lokaler Applikation an jedem Punkte wahrzunehmen.

Die Unabhängigkeit der spezifischen Adrenalinwirkung auf einzelne Gewebe von der Anämie zeigt sich übrigens auch am Herzen, wo diese Substanz

die Koronargefäße nicht beeinflußt, aber den Rhythmus und die Kontraktionsstärke erheblich vermehrt. Auch an einem ausgeschnittenen überlebenden Darmstücke ist die direkte, von der Blutversorgung unabhängige Wirkung des Adrenalins (Erschlaffung und Sistieren der Spontanbewegungen) nachzuweisen.

Die äußeren Genitalorgane werden nach intravenöser Nebennierenextraktinjektion blaß und kontrahieren sich in analoger Weise, wie bei der Reizung des lumbalen Sympathicus (*Langley* und *Anderson*). Das Verhalten der Tunica dartos des Hodens ist anders; sie kontrahiert sich auf Nebennierenextrakt nicht. Nach *S. Lieben* bewirkt die intravenöse Adrenalininjektion eine Erschlaffung der Tunica dartos.

An den **inneren Genitalorganen** beobachtete *Langley* eine starke Kontraktion und hochgradige Anämie der Uterushörner und der Vagina beim Kaninchen und bei der Katze, bei männlichen Tieren eine Kontraktion des Vas deferens schon nach geringen intravenösen Nebennierenextraktdosen.

Auf die Übereinstimmung der Adrenalinwirkung und der Sympathikusreizung auf die Uterusmuskulatur kommen wir später noch zurück. Hier sei nur folgendes hervorgehoben.

Die mächtige Einwirkung des Adrenalins auf den Uterus gehört mit zu den schönsten und auffallendsten Phänomenen, welche diese merkwürdige Substanz im Organismus hervorruft. Das Erblassen und die Kontraktion ist schon am virginalen Uterus deutlich zu sehen, geradezu imposant erscheint aber die Uteruskontraktion und Anämie, wenn man das Organ beim schwangeren oder puerperalen Tier im Kochsalzbade beobachtet. Man sieht nach der intravenösen Adrenalininjektion eine so hochgradige Anämie und Kontraktion der Gebärmutter, wie man sie durch keine andere Substanz hervorrufen kann. Bei schwangeren Tieren sah ich wiederholt nach intravenöser Adrenalininjektion eine Frühgeburt eintreten. Erzeugt man bei Tieren in der letzten Periode der Schwangerschaft eine künstliche Frühgeburt, die nach meinen Erfahrungen von schweren, mitunter kaum stillbaren Blutungen gefolgt ist, so kann man durch intravenöse Injektion von 0·1 *mg* Adrenalin eine prompte Stillung dieser Blutung erzielen. Durch die direkte Inspektion überzeugt man sich, daß durch das Adrenalin eine hochgradige Kontraktion der Uterusmuskulatur, sowie der Gefäße bewirkt wurde, wodurch das Aufhören der Blutungen genügend erklärt ist. Durch das Adrenalin werden übrigens nicht nur Kontraktionen des Uterus ausgelöst, sondern es wird auch die Erregbarkeit des Organs so stark gesteigert, daß nunmehr früher unwirksame direkte oder nervöse Reize auch Kontraktionen auslösen.

Die spezifische Einwirkung des Adrenalins auf die Uterusmuskulatur wurde von *Neu* für die geburtshilfliche Therapie verwertet. Das von ihm empfohlene Verfahren, das Adrenalin direkt in die Substanz des erschlafften Uterus einzuspritzen, vermeidet die etwaigen Nachteile einer intravenösen Adrenalininjektion, erzielt aber die erwünschten Erfolge und kann auf Grund eigener experimenteller Erfahrungen als einwandfrei bezeichnet werden.

Die Wirkung des Adrenalins auf den Uterus zeigt sich auch am überlebenden Organ. Nachdem *Acconi* und dann *Franz* die automatischen Bewegungen des isolierten Uterus und den Einfluß verschiedener phar-

makologischer Agentien an Stücken exstirpierter tierischer und menschlicher Gebärmutter exakt nachgewiesen hatten, gelang es *Kurdinowsky*, den Kaninchenuterus mittelst Durchspülung von der Aorta aus mit *Locke*scher Flüssigkeit tagelang am Leben zu erhalten und zu zeigen, daß das Adrenalin in der schwächsten Konzentration stärker auf den Uterus wirkt als alle anderen Mittel. *Kehrer* hat dann nach dem Prinzip des von *Magnus* für den überlebenden Darm ausgearbeiteten Verfahrens die spontanen Bewegungen des Uterus des Kaninchens und der Katze graphisch registriert. In neuester Zeit verwendete *A. Fraenkel* den überlebenden Kaninchenuterus nach derselben Methode zum quantitativen Nachweis des Adrenalins. Er fand, daß Adrenalinlösungen auf Stücke vom Kaninchenuterus in der Weise einwirken, daß in der Kurve der spontanen Wellenbewegung eine typische Veränderung eintritt. Der Schreibhebel steigt rasch und mächtig über den Gipfel der höchsten Normalwelle an, bleibt unter kleinen Exkursionen einige Minuten auf der Höhe, um dann langsam unter großen Exkursionen zur Abszisse abzufallen. Das Kurvenbild der Adrenalinwirkung ist der Ausdruck vorübergehender maximaler Verkürzung des Präparates, einer rasch eintretenden und langsam sich lösenden, oft bis zum Tetanus ausgebildeten Steigerung des Tonus. Nach den Feststellungen von *Fraenkel*, die ich auf Grund eigener Versuche bestätigen kann, reagiert der Uterus des Kaninchens noch auf Adrenalinlösungen von der Konzentration 1 : 20 Millionen. Die Größe der Kontraktion ist nur in gewissen Grenzen abhängig von der Größe der angewandten Giftdosis. Um die Untersuchungsmethode zum quantitativen Adrenalinnachweis benützen zu können, darf nicht die Verkürzungsgröße des Präparates als Maßstab benützt werden, sondern man muß jenen Verdünnungsgrad feststellen, welcher noch eine charakterische Tonussteigerung herbeizuführen vermag. Von den zum Nachweis des Adrenalins benützten biologischen Methoden ist die Verzeichnung der Uteruswirkung zweifellos die beste.

Haarmuskeln. Wie *Lewandowsky* gezeigt hat, bewirkt das Nebennierenextrakt eine Kontraktion der Musculi arrectores pilorum bei der Katze und Aufrichtung der Stacheln beim Seeigel. *Langley* fand dann, daß die Aufrichtung der Haare des Kopfes bei der Katze auch nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum und Degeneration der postganglionären Fasern eintritt, so daß er mit Rücksicht darauf, daß alle Pilomotoren im Sympathicus verlaufen, eine direkte Einwirkung des Nebennierenextraktes auf die glatten Muskelfasern der Haare annahm.

Die glatten Muskeln der Haut zeigen übrigens ein auffälliges Abweichen von der regelmäßig beobachteten Erscheinung des gleichen Wirkungseffektes des Adrenalin und der Sympathicusreizung. Die Rücken- und Schwanzhaare der Katze richten sich auf die Reizung der entsprechenden sympathischen Fasern sofort auf, während sie auf intravenöse Injektionen selbst großer Adrenalindosen nur schwach und spät reagieren. Auch beim Affen sind Bewegungen der Haare nur an der Schläfe und an der Stirne wahrzunehmen. Beim Hunde erfolgt auf Adrenalin die Erektion der Haare am Nacken, bei Herpestes mungo tritt auf Adrenalin prompt ein Aufrichten der Schwanzhaare ein.

Elliott meint, daß das verschiedene Verhalten der Arrectores pilorum auf die differente Inanspruchnahme dieser Muskeln unter normalen Verhältnissen zurückzuführen ist. Die englische Hauskatze sträubt selten ihr

Fell, während die Monguste dies bereits bei jeder flüchtigen Erregung tut. Bei dieser Tierart wirkt auch das Adrenalin prompt auf die Haarmuskeln. Auch bei Vögeln, deren Federn durch sympathisch innervierte Muskeln bewegt werden, bewirkt das Adrenalin (am besten beim Hahn, weniger gut bei der Henne und Taube) ein Aufrichten. *Elliott* konnte an seiner eigenen Haut, wo die Haarmuskeln schon de norma leicht reagieren, nach subkutaner Injektion von 0·03 *mg* Adrenalin eine stärkere Reaktion der Haare als der Gefäßmuskeln konstatieren.

Bronchialmuskeln. Die glatte Muskulatur der Bronchien steht nach den Untersuchungen von *Einthoven, Beer, Brodie* und *Dixon* unter der Herrschaft des Nervus vagus. Die Reizung dieses Nerven ruft eine Kontraktion derselben, also Verengerung der Bronchiolen hervor. Nach *Roy* und *Brown* sowie *Sandmann* sollen im Vagus auch dilatatorische Fasern für die Bronchialmuskeln verlaufen. Soweit bisher bekannt, ist demnach die Innervation der Bronchialmuskeln eine autonome vorwiegend im Sinne einer Förderung, während das Vorhandensein einer sympathischen Nervenversorgung bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Nach den sehr genauen Untersuchungen von *Brodie* und *Dixon* hat das Nebennierenextrakt nur eine sehr geringe Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Kleine Dosen erzeugen weder Verengerung noch eine Erweiterung der Bronchiolen, nach großen Dosen konnte in vereinzelten Fällen eine vorübergehende Verengerung beobachtet werden. Damit stimmen auch meine Erfahrungen über die Wirkung des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur überein. Beim Meerschweinchen tritt im anaphylaktischen Shock *(Auer* und *Lewis)* sowie nach intravenöser Injektion von Pepton *(Biedl* und *Kraus)* ein intensiver Krampf der Bronchialmuskulatur ein, welcher durch das vaguslähmende Atropin prompt behoben werden kann. Die intravenöse Injektion von Adrenalin erwies sich aber in dieser Richtung als wirkungslos. Nach *Jagič* soll der bronchialasthmatische Anfall beim Menschen durch subkutane Injektion von 1 cm^3 Adrenalin kupiert werden können. Nach *Eppinger* und *Hess* würde die durch das Adrenalin hervorgerufene sympathische Reizung den im Bronchialmuskelkrampf sich manifestierenden erhöhten Vagustonus überkompensieren. Mit Rücksicht auf diese divergenten Befunde erscheint eine nähere Prüfung der Innervationsverhältnisse der Bronchialmuskeln und der Wirkung des Adrenalins auf dieselben dringend geboten.

Das Auge. Adrenalin intravenös bewirkt eine Retraktion der Membrana nictitans, eine Öffnung des Augenlides, eine Protrusio bulbi und eine Dilatation der Pupille. Es werden also der Musculus palpebrae tertius, die glatte Lidmuskulatur, der *Müller*sche Musculus protrusor bulbi und der Musculus dilatator pupillae ebenso zur Kontraktion gebracht, wie wenn man den Halssympathicus elektrisch gereizt hätte. Auch nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum und nach Degeneration der postganglionären Fasern bleibt die Reaktion des Adrenalins am Auge erhalten *(Lewandowsky, Langley)* und tritt sogar noch deutlicher in Erscheinung. Es ist also unzweifelhaft, daß der Angriffspunkt des Adrenalins in der Peripherie liegt.

Die Einwirkung des Adrenalins auf die Pupille ist späterhin nach zwei Richtungen weiter studiert worden. Erstens methodisch zum Nachweis und zur Wertbestimmung des Adrenalins. *Wessely* und dann *Meltzer* und *Auer* fanden, daß das Adrenalin auf die Froschpupille mydria-

tisch wirkt und die letztgenannten Autoren haben (1904) auf die Verwendbarkeit des Froschauges als Adrenalinreagens aufmerksam gemacht. Sie erwähnen bereits, daß die Reaktion auch am enukleierten Bulbus eintritt. *Ehrmann* konnte dann zeigen, daß der enukleierte und in isotonischer Flüssigkeit gehaltene, Bulbus des Frosches weitaus empfindlicher ist, als der in situ belassene, und hat auf diese Beobachtung eine quantitative Methode der Adrenalinbestimmung gegründet. Nach den Feststellungen von *Ehrmann* wirkt das Adrenalin noch bis zu einer Verdünnung von 1 : 20 Millionen auf den Dilatator pupillae, so daß auf diese Weise noch 0·000025 *mg* Adrenalin nachgewiesen werden können. Die Adrenalinmydriasis am Froschauge wurde in der Folgezeit vielfach zum quantitativen Nachweise dieser Substanz in den verschiedensten Körperflüssigkeiten (Blut, Harn) benützt, doch muß betont werden, daß die Reaktion nicht unbedingt eindeutig, d. h. nur für Adrenalin charakteristisch ist.

Es hat sich gezeigt, daß außer dem Adrenalin noch eine Reihe von anderen Substanzen am ausgeschnittenen Froschbulbus eine Pupillenerweiterung erzeugt. *Waterman* und *Boddaert* konnten die mydriatische Wirkung mit schwachen wässerigen Brenzkatechinlösungen, Salizylsäure, Hydrochinon, Resorzin nachweisen und sind der Ansicht, daß sie eine durch das Brenzkatechin bedingte Reaktion darstellt. *Ehrmann* fand, daß die Pupillen auf Essigsäure sowie auf Ammoniak mit Erweiterung und allerdings auch Verzerrung reagieren. Nach *Pick* und *Pineles* wirkt das Tyrosin und Phenylalanin mydriatisch, nach *Cramer, Borchardt* und *Pal* erzeugt Hypophysenextrakt, nach *Ranzi* und *Tandler* Thymusextrakt Pupillenerweiterung am Froschauge. *Pick* und *Glaessner* konnten mit Pankreassaft des Menschen und des Hundes besonders nach Fleischfütterung Mydriasis erzielen. Nach *Comessati* und *Diem* ist der Wert der mit Harn beobachteten Froschbulbusreaktion mit Rücksicht auf die mydriatische Wirkung gleich stark konzentrierter Kochsalzlösungen in bezug auf die Bedeutung für die eventuelle Anwesenheit von Adrenalin sehr beschränkt.

Die mydriatische Wirkung des Blutserums und die daraus gezogenen Schlüsse auf den Adrenalingehalt unter normalen und pathologischen Verhältnissen werden später noch besprochen werden. Hier sei nur noch bemerkt, daß auch in bezug auf das Blutserum die Forderung gerechtfertigt ist, nicht aus der Froschbulbusmydriasis allein auf den Adrenalingehalt zu schließen, sondern noch andere biologische und chemische Methoden zum Adrenalinnachweise heranzuziehen.

Die Pupillenwirkung des Adrenalins ist auch in einer anderen Richtung methodisch verwertet worden. Nachdem schon *Lewandowsky* fand, daß die Instillation von Nebennierenextrakt in die Conjunctiva beim normalen Tier und Mensch auf die Pupille wirkungslos ist, zeigten *Meltzer* und *Auer,* daß nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum beim Kaninchen und bei der Katze die Instillation von Adrenalin eine beträchtliche Pupillenerweiterung erzeugt. Wir wissen, daß im Sympathicus fördernde, den Musculus dilatator pupillae kontrahierende Fasern verlaufen. Wenn nun Reize, die im normalen Auge nicht oder nur schwach wirksam sind, am Auge, dessen Ganglion exstirpiert ist, stark wirken, muß hieraus auf das Vorhandensein von sympathischen Hemmungsfasern geschlossen werden, welche vom Ganglion ausgehend, die periphere Erregbarkeit herabsetzen.

O. Löwi hat nun unter der Voraussetzung, daß das Eintreten oder Nichteintreten einer Mydriasis nach Adrenalininstillation über die Funktionstüchtigkeit der sympathischen Hemmungen Aufschlüsse gibt, geprüft, ob unter besonderen Verhältnissen, bei welchen die Annahme des Wegfalls sympathischer Hemmungen naheliegt, eine Mydriasis eintritt. Er fand, daß nach der totalen Exstirpation des Pankreas (bei Hunden und Katzen) regelmäßig, bei künstlich erzeugter Pankreasinsuffizienz zuweilen, ferner in manchen Fällen von menschlichem Diabetes und Fällen von *Basedow*scher Krankheit nach Instillation von Adrenalin in die Conjunctiva eine beträchtliche Pupillenerweiterung wahrzunehmen ist. *Löwi* schließt daraus, daß die Hemmung gewisser sympathisch innervierter Organe eine normale Funktion des Pankreas darstellt. Die Adrenalinmydriasis bei Morbus Basedowii betrachtet er als Ausdruck eines durch den Hyperthyreoidismus hervorgerufenen erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus. Dieser erhöhte Erregungszustand könnte sowohl durch Wegfall der Hemmung als auch durch Vermehrung der fördernden Impulse zustandekommen. *Eppinger, Falta* und *Rudinger* ist es dann gelungen, durch fortgesetzte Behandlung mit Schilddrüsensaft sowohl bei normalen als auch schilddrüsenlosen Hunden eine Adrenalinmydriasis zu erzeugen.

Drüsen. *Langley* zeigte, daß das Nebennierenextrakt in etwas größeren Dosen eine lebhafte Sekretion aller Speicheldrüsen sowie der in der Mund-, Oesophagus- und Trachealschleimhaut gelegenen Schleimdrüsen hervorruft. Diese Sekretion setzt etwas später ein als die Blutdrucksteigerung, erreicht bald ihr Maximum und hört allmählich wieder auf. Hierbei ist die Erregbarkeit des Halssympathicus und der Chorda tympani nicht herabgesetzt, letztere eher gesteigert. Die Sekretionsanregung ist nicht zentral ausgelöst, denn sie besteht trotz Durchtrennung des Ganglion supremum und der Chorda, sondern ist durch eine Erregung peripherer Apparate bedingt. Sie bleibt, wenn auch vermindert, nach großen Dosen von Nikotin bestehen. Auch die Anwendung von Atropinmengen, welche die Chordafasern lähmen, verhindert die Sekretion nicht. Sie verschwindet erst auf große Dosen von Atropin. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Nebennierenextrakt jene Elemente — Nervenendigungen oder Drüsenzellen — erregt, welche durch Atropin gelähmt werden. Auch nach Exstirpation des Ganglion und Degeneration der postganglionären Fasern wird die Speichelsekretion durch Adrenalin angeregt, so daß sie nicht durch die Reizung sympathischer Nervenendigungen bedingt sein kann.

Die Gefäße der Glandula submaxillaris werden durch das Adrenalin verengt, die Drüse wird blaß, nach 30 Sekunden zunehmend röter, später sogar mehr als vor der Injektion. Die Blässe ist geringer als bei Reizung des Sympathicus, die Rötung geringer als bei Chordareizung. Auch nach Degeneration der postganglionären Fasern tritt die Vasokonstriktion ein, so daß sie als direkte Einwirkung des Nebennierenextraktes anzusehen ist.

Das Nebennierenextrakt bewirkt nach intravenöser Injektion eine verstärkte Sekretion der Tränendrüsen, welche auch nach der Exstirpation des Ganglion supremum bestehen bleibt.

Die Gallensekretion wird durch das Nebennierenextrakt vermehrt, doch tritt diese Vermehrung erst dann in Erscheinung, wenn man beim Auffangen der abfließenden Galle den Ductus cysticus absperrt. Ist dieser

offen, dann fließt die Galle infolge der Erschlaffung der Gallenblase in die letztere hinein.

Die Pankreassekretion wird nach *Langley* anscheinend nicht angeregt, doch eine bereits vorhandene vermehrt. Große Dosen von Adrenalin hemmen die Pankreassekretion *(Bendicenti, Glaessner* und *Pick).*

Nach einer Angabe von *Yukawa* soll unter dem Einfluß des Adrenalins die Magensaftsekretion zunehmen.

Die Niere wird, wie wir bereits wissen, in ihrer Blutversorgung durch das Adrenalin wesentlich beeinflußt. Schon auf minimale Mengen tritt eine Verminderung des Nierenvolumens infolge der Verengerung der Gefäße ein, welche späterhin von einer mächtigen Volumszunahme und Vasodilatation gefolgt ist. Die Harnsekretion wird nach den Feststellungen von *Bardier* und *Fraenkel* durch das Nebennierenextrakt in dem Sinne beeinflußt, daß zunächst eine Verminderung oder sogar völliges Sistieren des Harnabflusses aus den Ureteren eintritt, dann aber eine länger dauernde Phase von starker Polyurie folgt. Nachdem diese Autoren fanden, daß in jenen Fällen, wo die Vasokonstriktion in der Niere fehlt, die primäre Sekretionsverminderung auch ausbleibt, können wohl die durch das Adrenalin hervorgerufenen Veränderungen in der Sekretionstätigkeit der Niere in erster Reihe auf die veränderten Zirkulationsverhältnisse bezogen werden.

Nach *Schlayer* kommen dem intravenös applizierten Adrenalin unter bestimmten Bedingungen beim wasserreichen Tier diuretische Eigenschaften zu.

Biberfeld fand bei Kaninchen nach subkutaner Injektion von Suprarenin in der Dosis von 1·5—2·5 *mg* pro Kilo eine starke Steigerung der Diurese, mit starker Verminderung des Kochsalzgehaltes des Harns.

Das Verhalten der Nebenniere selbst gegenüber dem Adrenalin ist bisher nicht genügend untersucht. In bezug auf das Verhalten der Nebennierenzirkulation konnte ich feststellen, daß die intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt zunächst eine Vermehrung, dann eine Verminderung des venösen Ausflusses hervorruft. Diese Änderungen in der Blutdurchströmung der Nebenniere sind nur zum Teil in den geänderten hämodynamischen Verhältnissen begründet, zum anderen Teile stellen sie die Folgen der Einwirkung des Extraktes auf die Gefäße selbst dar und sind jenen zum Teil konstringierenden, zum Teil dilatierenden Effekten an die Seite zu stellen, welche durch die Reizung der sympathischen Nerven des Organes erhalten werden können.

Die Vermehrung des Lymphabflusses aus dem Ductus thoracicus, welche nach der Angabe von *Camus* auf die intravenöse Injektion von Adrenalin eintritt, dürfte auch zum großen Teil die Folge der geänderten Kreislaufverhältnisse sein, wenn auch die Möglichkeit, daß die Substanz auf die Lymphbildung selbst einen Einfluß nimmt, nicht geleugnet werden kann.

Bei der subkutanen Injektion von Adrenalin sieht man häufig das Auftreten eines Ödems an der Injektionsstelle und kann zuweilen eine Füllung abführender Lymphbahnen wahrnehmen. Nach Injektion derselben Adrenalindosis in stärkerer Verdünnung ist die ödematöse Schwellung viel bedeutender und kann längere Zeit bestehen bleiben. Hier dürfte vor allem die verminderte Resorption als Ursache in Betracht zu ziehen sein, denn an der Applikationsstelle wird eine lokale Konstriktion der Gefäße erzeugt,

wodurch die Resorption verringert wird. Auf diese Weise wird die geringe Wirkung subkutan eingeführten Adrenalins auf den Blutdruck verständlich. Die Substanz sperrt sich gewissermaßen selbst den Resorptionsweg ab.

Die nur ganz allmählich vor sich gehende Resorption minimaler Adrenalinmengen macht es verständlich, daß bei der subkutanen Applikation selbst großer Dosen keine Blutdrucksteigerung, sondern nur große periodische Druckschwankungen in Erscheinung treten *(Biedl)*. *Löwi* und *Meyer* fanden, daß das dem Adrenalin nahestehende Methylaminoketon in großer Dosis subkutan injiziert eine über eine Stunde anhaltende Drucksteigerung erzeugte. Diese Beobachtung ist aus der wesentlich geringeren Wirksamkeit dieser Substanz und der darin begründeten Möglichkeit einer ständigen besseren Resorption zu erklären. *Meltzer* und *Auer* fanden die intramuskuläre Injektion von Adrenalin blutdrucksteigernd, doch konnte *Patta* nachweisen, daß sowohl die intramuskuläre als auch die subkutane Injektion bei Tieren keine Blutdrucksteigerung hervorruft, wenn man die Substanz nicht zufällig in ein Blutgefäß eingebracht hat. Beim Menschen hat die subkutane Injektion von Adrenalin eine Steigerung des Blutdruckes zur Folge *(Falta)*.

A. Exner konnte zeigen, daß nach der intraperitonealen Injektion von Adrenalin die Resorption durch die Lymphbahnen des Peritoneums verlangsamt wird, denn nicht nur Gifte, welche auf dem Wege der Blutgefäße resorbiert werden, sondern auch solche Stoffe, welche wegen ihrer physikalischen Eigenschaften nur durch die Lymphbahnen in das Blut gelangen können, werden nach intraperitonealer Adrenalininjektion aus dem Peritonealcavum, übrigens auch nach Einführung in den Magen, langsamer resorbiert.

Auf die Schweißdrüsen der Katze hat nach *Langley* das Nebennierenextrakt weder bei der intravenösen noch bei der subkutanen Injektion in die Pfotenballen irgend einen Effekt. *Elliott* fand, daß die Schweißdrüsen in der Palma manus des Menschen auf die subkutane Injektion von 0·025 *mg* Adrenalin nicht mit einer Sekretion antworten, sondern daß infolge der hochgradigen Anämie die Schweißabsonderung an der Injektionsstelle und ihrer Umgebung eher vermindert ist.

Das Fehlen der Sekretionsanregung der Schweißdrüsen durch Adrenalin muß als besonders auffällige Tatsache betrachtet werden, denn bei diesen drüsigen Organen ist die sympathische Innervation zweifellos festgestellt.

Die Hautdrüsen des Frosches werden durch das Adrenalin zu einer lebhaften Sekretion angeregt. Nach der Injektion von geringen Mengen Adrenalin in den Rückenlymphsack ist die ganze Haut des Frosches mit Sekret bedeckt. An den Nickhautdrüsen, wo der Sekretionsvorgang unter dem Mikroskop beobachtet werden kann *(Stricker* und *Spina)*, sieht man nach Adrenalinzufuhr eine zunehmende Vergrößerung der Drüsenepithelien und das Austreten von Sekrettropfen in derselben Weise, wie dies von *Drasch* bei Reizung des sympathischen Nerven beschrieben wurde.

An den Pigmentzellen der Haut des Frosches konnte *S. Lieben* durch Adrenalin eine starke Kontraktion hervorrufen, so daß ein dunkler Frosch innerhalb 10 Minuten hell wurde. Diese Wirkung des Adrenalins auf die Pigmentzellen ist nicht durch die Anämie bedingt oder reflektorisch er-

zeugt, sondern eine direkte. Nach *Gaup* stehen die Pigmentzellen unter dem Einfluß des Sympathicus.

Auf die Pigmentkörnchen in den Pigmentepithelien der Retina des Frosches übt das Adrenalin die gleiche zusammenballende Wirkung aus, jedoch nur bei lokaler Applikation. Dieser kontrahierende Einfluß vermag sogar die durch den Lichtreiz hervorgerufene Vorwanderung des Pigments bis zu einem gewissen Grade zu hemmen und da, wo sie bereits erfolgt ist, eine nachträgliche Ballung und Zusammenziehung des Pigments natürlich in wechselnder Stärke herbeizuführen *(Klett).*

Zu den physiologischen Wirkungen des Adrenalins dürften auch jene zu rechnen sein, welche unter dem Einflusse dieser Substanz in der **Blutbeschaffenheit** eintreten. Nach *Foà* bewirkt die Adrenalinzufuhr eine Abnahme der Alkaleszenz und Säuerung des Blutes. *Falta* und *Berterelli* fanden nach der Adrenalininjektion eine Erhöhung des spezifischen Gewichtes des Blutes, Hyperglobulie mit vereinzelten Erythroblasten, ferner eine starke Leukozytose, welche die neutrophilen polynukleären Zellen betrifft, während die Eosinophilen stark vermindert sind. Bei Hunden mit Hypereosinophilie von beispielsweise 12% ist nach der Adrenalininjektion ein Rückgang der Eosinophilen auf 0·3% zu konstatieren. *Eppinger* und *Hess* zeigten, daß man durch Adrenalin die physiologische Eosinophilie der Kaninchen vermindern kann. Das morphologische Blutbild wird durch das Adrenalin in entgegengesetztem Sinne beeinflußt wie durch das Pilokarpin, das beim Kaninchen und auch Menschen Lymphozytose und Eosinophilie erzeugt *(Neusser).*

Eine besondere Besprechung erfordert der Einfluß des Adrenalins auf den **Stoffwechsel.** Nach den Untersuchungen von *Kraus* und *R. Hirsch* sowie *Quest* zeigt der Stickstoffumsatz gesunder Hunde nach der intravenösen oder subkutanen Zufuhr von Adrenalin nur geringe Schwankungen. Die geringfügigen Steigerungen des N-Umsatzes können durch die gleichzeitige Glykosurie, sowie durch die nach der subkutanen Injektion eintretenden Hautnekrosen erklärt werden. Bei Hungertieren fanden *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* eine starke Steigerung des Eiweißumsatzes durch Adrenalin. Fettfütterung erhöht noch die Adrenalinwirkung. Die bei Hungertieren unmittelbar nach der Adrenalininjektion eintretende Steigerung der N-Ausscheidung, welche auch *Underhill* und *Closson* nachweisen konnten, kann natürlich nicht auf die Hautnekrose bezogen werden. *Eppinger, Falta* und *Rudinger* erblicken in der Steigerung des Eiweiß- und Fettumsatzes durch Adrenalin den Ausdruck einer Förderung der Schilddrüsenfunktion.

Der Salzstoffwechsel erfährt nach den Untersuchungen von *Falta, Bolaffio* und *Tedesko* durch Adrenalin gleichfalls eine Steigerung. Die Ausscheidung des Phosphors im Harne kann auf das Dreifache, des Kaliums und Natriums auf das Vierfache der Norm ansteigen. In bezug auf den Purinstoffwechsel gibt *Falta* an, daß durch das Adrenalin nicht nur die Harnsäure-, sondern auch die Allantoinausscheidung beträchtlich gesteigert wird.

Die angeführten akzeleratorischen Wirkungen des Adrenalins auf den Stoffwechsel werden von den Wiener Autoren als Zeichen des durch diese Substanz hervorgerufenen erhöhten Erregungszustandes im Gebiete des sympathischen Nervensystems betrachtet.

Jener Teil des Stoffwechsels, bei welchem der Einfluß des sympathischen Nervensystems bereits heute zweifellos feststeht, ist der **Kohlehydratstoffwechsel.** Das Verhalten desselben gegenüber dem Adrenalin ist demnach von besonderem Interesse.

Als *Blum* im Jahre 1901 die wichtige Entdeckung machte, daß nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Nebennierenextrakt bei den verschiedenen Versuchstieren eine **Glykosurie** auftritt, welche auch am Hungertier oder nach vorangegangener Fütterung mit kohlenhydratfreier Nahrung zu beobachten ist, war man zunächst geneigt, diese besondere Wirkung des Nebennierenextraktes als eine toxische zu betrachten. Sie bildete den Gegenstand eifriger und eingehender Untersuchungen, die zu dem Resultate geführt haben, daß wir heute auch in der Glykosurie nach Adrenalinzufuhr eine der Äußerungen der physiologischen Wirkung dieser merkwürdigen Substanz erblicken.

Nach *Blum*s Mitteilung sind seine Angaben von verschiedenen Seiten geprüft und bestätigt worden. Es zeigte sich, daß die Glykosurie nicht nur nach Einverleibung der Extrakte der Nebenniere, sondern auch nach Zufuhr des aktiven Prinzipes, des Adrenalins, in der gleichen Weise in Erscheinung tritt, so daß allgemein die Anschauung akzeptiert wurde, derzufolge die Glykosurie als ein Wirkungseffekt des Adrenalins zu betrachten ist. Der einzige Autor, der dieser Auffassung gegenüber eine Ausnahmsstellung einnimmt, ist *Landau*, welcher die glykosurische Wirkung einer Substanz zuschreibt, die aus der Nebennierenrinde stammt.

Über die **Adrenalinglykosurie** sind folgende nähere Daten festgestellt worden. Die Glykosurie tritt schon nach Einverleibung relativ geringer Dosen (0·01—0·1 *mg* Adrenalin) nach kurzer Zeit auf, ist aber im allgemeinen durch subkutane und intraperitoneale Applikation leichter zu erzielen als durch intravenöse Injektion *(Löwi)*. Über die Ursache dieser auffallenden Erscheinung werden wir später noch Aufklärung gewinnen. Hier sei nur bemerkt, daß nach Applikation von 1—2 *mg* Adrenalin subkutan die Glykosurie bereits nach einer halben Stunde bis spätestens nach 2 Stunden eintritt und ungefähr 3 Stunden lang anhält. Bei wiederholten Injektionen derselben Dosis am selben Tier tritt die Glykosurie nicht mehr regelmäßig ein. An einem Tage erscheint noch viel Zucker im Harn, am anderen Tage vielleicht kein Zucker mehr und endlich kann die Glykosurie dauernd versagen.

Die Glykosurie nach Adrenalinzufuhr geht, wie dies von verschiedenen Seiten gezeigt wurde, mit einer Hyperglykämie einher. *Bierry* und *Gatin-Gruzewska*, *Noel Paton*, welche den vermehrten Zuckergehalt des Blutes an Kaninchen und Hunden festgestellt haben, zeigten zugleich, daß das Adrenalin bei hungernden Tieren zum Glykogenschwunde in der Leber und Muskulatur führt, ja sogar ein sicheres Mittel sei, um Tiere glykogenfrei zu machen. *Drumont* und *Noel-Paton* konnten bei gefütterten Kaninchen durch kleine Adrenalindosen keine Veränderung des Leberglykogens erzielen, erst bei einer durch große Dosen hervorgerufenen akuten Vergiftung. Daß bei der akuten Adrenalinwirkung das Glykogen zum größten Teil schwindet, und zwar sowohl aus der Leber als aus den Muskeln, ist durch neuere Untersuchungen *(Agadschanianz, Doyon, Morel* und *Kareff)* sicher festgestellt. *L. Pollak* zeigte neuestens, daß nach vorhergehender Fütterung mit Glykose oder Lävulose

das in der Leber aufgestapelte Glykogen durch große Dosen von Adrenalin zum völligen Verschwinden gebracht wird. Gegenüber kleinen Adrenalindosen äußerte sich eine beträchtliche Differenz, je nachdem das Leberglykogen aus Lävulose oder Glykose gebildet wurde. Das Lävuloseglykogen war wesentlich resistenter.

Es ist schon seit *Blum* bekannt, daß die Glykosurie auch bei lange hungernden Tieren vorhanden ist. *Pollak* konnte die auffallende Tatsache feststellen, daß bei hungernden Kaninchen und auch bei solchen, die durch Strychnin völlig glykogenfrei gemacht wurden, die wiederholte Zufuhr von Adrenalin nicht nur eine Zuckerausscheidung im Harn, sondern auch eine Glykogenaufstapelung in der Leber herbeiführe. Die Glykogenansammlung ist von einer solchen Größe, wie sie sonst nur bei kohlenhydratgefütterten Tieren zur Beobachtung kommt. Nachdem es festgestellt ist (*Underhill* und *Closson*, *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*), daß bei hungernden Tieren der Eiweißumsatz durch Adrenalin sehr stark gesteigert wird, könnte vielleicht in der durch den gesteigerten Umsatz bedingten Glykogensparung die Ursache dieser auffallenden Erscheinung gesucht werden. Mit Rücksicht auf die großen Glykogenmengen, welche *Pollak* finden konnte, ist er nicht geneigt, die Ursache der Glykogensteigerung im gesteigerten Eiweißumsatz allein zu erblicken, läßt vielmehr die Frage nach dem Entstehen des Glykogens vorläufig noch offen.

Zur Beantwortung der Fragen, warum die intravenöse Adrenalininjektion nicht immer von Glykosurie gefolgt ist und warum nach mehrmaligen subkutanen Adrenalininjektionen, bei der sogenannten Adrenalingewöhnung die Glykosurie auch so häufig vermißt wird, stellte *Pollak* fest, daß die intravenöse Injektion von Adrenalin regelmäßig zur Hyperglykämie führt, daß diese aber nicht hochgradig genug ist, um bei der gleichzeitigen Diuresehemmung eine Glykosurie zu erzeugen. Wird aber für gleichzeitige Diurese gesorgt, so tritt Zucker in den Harn über. Bei der subkutanen Adrenalininjektion ist die Hyperglykämie hochgradig genug, um auch ohne gleichzeitige Diuresesteigerung Glykosurie zu veranlassen. Die wiederholten subkutanen Adrenalininjektionen führen zu so hochgradiger Hyperglykämie, wie sie sonst ohne gleichzeitige Diurese eintritt. Da die Ausscheidung eines zuckerhältigen Harnes zuweilen ausbleibt, muß angenommen werden, daß entweder eine Angewöhnung der Nieren an den hohen Blutzuckergehalt durch den chronischen Adrenalingebrauch oder eine spezifische Beeinflussung der Nieren eintritt.

Die nähere Erkenntnis der Adrenalinglykosurie ist von *W. Straub* und seinem Schüler *H. Ritzmann* am meisten gefördert worden. Nachdem *Kretschmer* gefunden hat, daß der auffällige Mangel einer Dauerwirkung des Adrenalins auf die Gefäße in der leichten Oxydierbarkeit dieser Substanz begründet ist, und daß man somit eine dauernde Adrenalinwirkung auf den Gefäßtonus nur durch eine dauernde Applikation von Adrenalin erreichen kann, zeigte *Ritzmann*, daß auch die Glykosurie genau solange dauert, als im Blut Adrenalin vorhanden ist. Läßt man stark verdünntes Adrenalin durch eine Vene kontinuierlich in das Blut einfließen, so zeigt sich, daß mit einer Lösung von der Konzentration 1 : 2 Millionen bei einer Einflußgeschwindigkeit von zirka 2 cm^3 pro Minute keine Glykosurie zu erzielen ist. Erst wenn die Einflußgeschwindigkeit 3—4 cm^3 beträgt, beginnt Zucker im Harne aufzutreten. Zwischen der Konzentration des im

Blut vermehrten Adrenalins und der Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers besteht in engen Grenzen direkte Proportionalität, so daß ceteris paribus zu jeder Einflußgeschwindigkeit einer Lösung von gegebener Konzentration eine Glykosurie gehört, die in gleicher Zeit gleiche Mengen von Zucker liefert. Die Glykosurie tritt erst nach einem längeren Latenzstadium ein, welches wohl am besten so zu erklären ist, daß der chemische Vorgang der Zuckermobilisierung eine gewisse Zeit beansprucht. Auch zwischen dem Glykogenreichtum der Tiere und der Glykosurie bestehen nahe Beziehungen, denn an glykogenreichen Tieren bewirkt bereits die Hälfte der Dosis eine quantitativ gleiche Zuckerausscheidung wie beim normalen Tier die doppelte Menge. Beim glykogenarmen Tier ist die zur Glykosurie notwendige Adrenalinmenge noch erheblich größer.

Nach *Ritzmann* eignet sich für Versuche, in welchen der physiologische Vorgang der Adrenalinglykosurie studiert werden soll, nur die direkte Einverleibung in das Blut, während der Modus der einmaligen subkutanen Injektion den natürlichen Verhältnissen nicht entspricht. Es läßt sich auch feststellen, daß für die gleichen glykosurischen Effekte bei der subkutanen Applikation des Adrenalins bedeutend größere Mengen notwendig sind, als bei intravenöser kontinuierlicher Applikation. So waren beispielsweise in einem Versuche 2 *mg* Adrenalin subkutan notwendig, um eine Menge von 0·64 *g* Zucker in den Harn zu treiben, während bei dem Einfließen von verdünnter Adrenalinlösung bereits 0·4 *mg* Adrenalin genügten, um den gleichen glykosurischen Effekt zu erzielen. Von den subcutan injizierten 2 *mg* sind also 1·6 *mg* oder 80% zugrundegegangen, ohne glykosurisch zu wirken.

Daß bei der intravenösen Adrenalinzufuhr die Glykosurie auch von der Diurese abhängig ist, geht aus den früher erwähnten Beobachtungen *Pollak*s hervor. Auch *Ritzmann* erwähnt, daß bei mehreren Versuchen die Diurese vollständig versagt hat und die Tiere zugrunde gegangen sind, ohne von der einverleibten Flüssigkeit etwas ausgeschieden zu haben. Die Beobachtung, daß auch beim konstanten Einströmen von Adrenalin eine wirksame Einflußgeschwindigkeit nach einiger Zeit wirkungslos wird (im Gegensatz zu den bei der Gefäßwirkung festgestellten Ergebnissen *Kretschmer*s) und erst eine stärkere Konzentration wieder glykosurisch wirkt, ist durch vorübergehende Erschöpfung der Zuckerdepots beziehungsweise der Vorstufen des Zuckers erklären.

Durch diese Untersuchungen über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie wird es äußerst unwahrscheinlich, daß die Wirkung des Adrenalins sich unmittelbar auf die Bildung des im Harn ausgeschiedenen Zuckers erstreckt. Es handelt sich vielmehr um eine Beeinflussung des Vorganges der Verteilung des Zuckers im Blute. Nachdem wir wissen, daß das Adrenalin in bezug auf seine Gefäßwirkung als ein der Sympathicusreizung gleichwirkendes Agens anzusehen ist, und es andrerseits bekannt ist, daß die nervöse Reizung auf Sympathicuswegen den Zuckerstichdiabetes macht, so ist mit Rücksicht auf die Analogie im Mechanismus der glykosurischen und vasokonstriktorischen Wirkung dieser Substanz die Annahme naheliegend, daß der Angriffspunkt des Adrenalins jene Sympathicusfasern sind, deren zentrale Reizung den Effekt der Piqûre (des Zuckerstichs) bewirkt. Ebenso wie das Adrenalin auf dem Wege des Sympathicus den Gefäßtonus steigert, steigert es auch den

Zuckertonus, d. h. die Konzentration des Zuckers im Blute und führt zur Hyperglykämie, welche von einer Glykosurie gefolgt ist.

Auf die große Ähnlichkeit des Zuckerstiches mit der durch Adrenalin erzeugten Glykosurie hat zuerst *Blum* hingewiesen und der Vermutung Ausdruck gegeben, daß der Zuckerstich auf dem Wege über die Nebennieren wirksam sei. *A. Meyer* zeigte dann, daß nach Entfernung der Nebennieren beim Kaninchen der Zuckerstich erfolglos bleibt, und in letzter Zeit fanden *Waterman* und *Smit*, daß der Zuckerstich ebenso zu einer erhöhten Adrenalinämie führt, wie die Reizung des Sympathicus. Die weitgehenden Analogien zwischen dem Zuckerstich und der experimentellen Adrenalinglykosurie konnten *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* bei ihren Untersuchungen nachweisen. Sie fanden, daß in beiden Fällen nach Exstirpation der Schilddrüse keine Glykosurie eintritt, daß aber eine in der Verminderung der Stickstoffausscheidung nachweisbare Mobilisierung der Kohlehydrate erfolgt, die dann infolge der nunmehrigen Überfunktion des Pankreas verbrennen. Eine weitere Analogie besteht im Verhalten pankreasloser Hunde gegenüber beiden Eingriffen. Diese zeigen nämlich nach dem Zuckerstich (*Hédon* und *Kaufmann*) und ebenso nach der Adrenalinzufuhr eine weitere Steigerung der Glykosurie und Hyperglykämie. Auf Grund dieser Feststellungen kommen die Autoren zu dem Schlusse, daß die Zuckerausscheidung nach der Piqûre auf einer Entladung des chromaffinen Systems beruht.

Der Unterschied im Mechanismus des Zustandekommens der Hyperglykämie und Glykosurie nach Adrenalin und nach dem Zuckerstich besteht darin, daß das Adrenalin durch eine periphere Sympathicusreizung seine Wirkung entfaltet, während beim Zuckerstich eine zentrale Erregung desselben Nervenapparates vorliegt.

L. Pollak konnte zeigen, daß das Adrenalin auch nach der Durchschneidung des Nervus splanchnicus noch regelmäßig Glykosurie hervorruft, während, wie man durch die Untersuchungen von *Claude Bernard* und *Eckhard* weiß, die Piqûre nach der Splanchnikotomie nicht mehr zur Zuckerausscheidung führt. Im letzteren Falle, beim Zuckerstich, wird der Reiz des medullären Zuckerzentrums auf der Bahn des Sympathicus (Splanchnicus) zur Leber fortgeleitet und veranlaßt diese ihr Glykogen auszuschütten. Durch die Splanchnikotomie wird die Verbindung des Zentrums mit der zuckerbildenden Leber unterbrochen, und es kann zu keiner Hyperglykämie kommen. Das Adrenalin wirkt aber auf die peripheren sympathischen Nervenendigungen wie in anderen Organen so auch in der Leber. Hier wird also das Auftreten der Glykosurie von der Unterbrechung der Nervenbahn gar nicht beeinflußt.

Durch das nähere Studium der experimentellen Adrenalinglykosurie sind auch die Beziehungen des Adrenalins zu der **innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas** aufgedeckt worden. Daß die Adrenalinglykosurie mit dem Pankreasdiabetes in irgend einem Konnexe steht, ließ sich schon aus den Versuchen von *Herter* und *Wakeman* vermuten. Diese Autoren zeigten, daß nach Bepinselung des Pankreas mit Adrenalin eine intensivere Glykosurie eintritt, als bei der Auftragung der Substanz auf andere Organe. *Vosbourgh* und *Richards* konnten bei derselben Versuchsanordnung eine erhebliche Hyperglykämie nachweisen. *Herter* und *Wakeman* nahmen an, daß die glykosurische Wirkung des Adrenalins, gleichgültig auf welche Stelle es appliziert wird, darauf beruht, daß es zum Pankreas gelangt und dessen

Oxydationskraft für Zucker herabsetzt. Dieser Anschauung entsprechend dürfte das Adrenalin beim pankreaslosen Tier keine Steigerung der bestehenden Glykosurie hervorrufen und Versuche von *Lépine,* sowie von *Bierry* und *Gatin-Gruzewska* schienen in diesem Sinne zu sprechen. Dem gegenüber zeigte *Velich*, daß bei gut genährten Fröschen, bei denen gewöhnlich die Zuckerausscheidung erst einige Tage nach Exstirpation des Pankreas eintritt, schon unmittelbar nach der Entfernung des Pankreas durch Adrenalin Glykosurie erzeugt werden kann. *Noel Paton* konnte bei Gänsen und Enten durch Adrenalin auch nach der Pankreasexstirpation Glykosurie erhalten. *Doyon, Morel* und *Koreff* fanden am pankreaslosen Hunde nach Injektion von Adrenalin eine Steigerung des Blutzuckergehaltes.

Aus diesen Versuchen ging demnach hervor, daß die Auffassung, der zufolge die Adrenalinglykosurie nur eine Form des Pankreasdiabetes sei, nicht zutreffend ist.

Eine andere Anschauung vertrat *Zuelzer*. Er fand, daß bei pankreaslosen Hunden nach Unterbindung der Nebennierennerven wegen des verhinderten Einströmens von Adrenalin in die Blutbahn, nur eine minimale Glykosurie eintritt. Nachdem es ihm gelang, durch Injektion von Pankreasextrakt beim Kaninchen das Auftreten der Adrenalinglykosurie zu verhindern, kam er zu dem Schlusse, daß der *Minkowski*sche Pankreasdiabetes eigentlich ein positiver Adrenalindiabetes sei.

Eine Hemmung der Adrenalinglykosurie und zugleich eine Hemmung der Adrenalinmydriasis am Froschauge konnte ich in gemeinschaftlich mit *Offer* ausgeführten Versuchen durch die Lymphe aus dem Ductus thoracicus nachweisen.

Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildeten meine, bei der Besprechung der Pankreasfunktion noch näher darzulegenden Versuche aus dem Jahre 1898, aus welchen hervorging, daß die Lymphe eine Substanz enthält, welche den Zuckerverbrauch im Organismus beeinflußt. Nachdem nun an Hunden, welche nach Ausschaltung der Duktuslymphe glykosurisch waren, die für den Pankreasdiabetes nach *Löwi* charakteristische Mydriasis nach Adrenalininstillation nachgewiesen werden konnte, war die Annahme einer Wesensgleichheit des Pankreas- und Lymphdiabetes nahegelegt. Unter der begründeten Voraussetzung, daß die Lymphe das für den normalen Zuckerverbrauch notwendige innere Pankreassekret enthält, prüften wir den Einfluß der Lymphe auf die Adrenalinglykosurie und fanden nach subkutaner Injektion von 80—120 cm^3 Hundelymphe eine starke Einschränkung und sogar völlige Aufhebung der glykosurischen Wirkung gleichzeitig applizierter Adrenalingaben. Die Adrenalinglykosurie beim Kaninchen konnte durch die intravenöse Injektion von Hirudin und wie ich später fand von Krebsmuskelextrakt, also durch Substanzen, welche in die Gruppe der Lymphagoga I. Ordnung nach *Heidenhain* gehören, prompt verhindert werden. *Tomaczewski* und *Wilenko* fanden dann in weiterer Verfolgung unserer Versuche, daß alle Lymphagoga imstande sind, die Adrenalinglykosurie zu unterdrücken.[1])

[1]) Eine Hemmung der Adrenalinglykosurie kann nach *Aronsohn* durch Fieber sowie durch den Wärmestich erzeugt werden. Nach *Richter, Ellinger* und *Selig* ist der Wärmestich ohne Einfluß auf die Glykosurie, die nur bei gleichzeitig bakterieller Infektion vermindert erscheint. Nach Nierenschädigung bleibt die Adrenalinglykosurie aus *(Ellinger* und *Selig).*

Bei ihren Studien über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion fanden *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*, daß bei pankreaslosen Hunden auf der Höhe der Stoffwechselstörung durch subkutan oder intraperitoneal appliziertes Adrenalin die Zucker- und Stickstoffausscheidung enorm gesteigert wird. Die Zuckerausscheidung wächst dabei viel stärker an, so daß der Quotient D : N Werte bis über 7 erreichen kann. Nach der Auffassung dieser Autoren bewirkt das Adrenalin außer der übermäßigen und überstürzten Mobilisierung der Kohlehydrate noch eine Hemmung der Pankreasfunktion. Die Glykosurie nach Adrenalin wird durch das Zusammenwirken beider Momente hervorgerufen. Der *Zuelzer*sche Versuch der Aufhebung der Adrenalinglykosurie durch Pankreasextrakt wäre so zu erklären, daß in diesem Falle der im Übermaße mobilisierte Zucker durch die Wirkung des zugeführten Pankreassekretes doch noch zur Verbrennung gelangt.

Ein hemmender Einfluß des Adrenalins auf die Pankreastätigkeit kann schon aus der Beobachtung von *Bendicenti*, daß große Adrenalingaben zu einem Versiegen der Pankreassekretion führen, geschlossen werden. *Glaessner* und *Pick* haben an Pankreasfistelhunden festgestellt, daß nach Injektion von großen Adrenalindosen die Pankreassekretion vollkommen sistiert und gleichzeitig eine starke Glykosurie eintritt.

Unter der Annahme, daß die innere Sekretion des Pankreas von dem autonomen Vagus beherrscht wird und die Reizung des Vagus eine Hypersekretion des Pankreas hervorruft, haben *Eppinger, Falta* und *Rudinger* die Wirkung des autonom fördernden Reizgiftes, Pilokarpin, auf die Adrenalinglykosurie geprüft und gefunden, daß dieselbe vollkommen verhindert wird.

Aus den angeführten Daten kann der Schluß abgeleitet werden, daß das Adrenalin auf die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas einen hemmenden Einfluß ausübt und andrerseits das innere Sekret des Pankreas die Adrenalinwirkung in mancher Richtung einzuschränken vermag. Nachdem das Pankreashormon den Zuckerverbrauch im Organismus regelt, können unter seinem Einflusse die durch das Adrenalin im Übermaße mobilisierten Kohlehydrate verbrannt, die Hyperglykämie und Glykosurie eingeschränkt beziehungsweise sogar völlig verhindert werden. Aus der Reaktion von *Löwi* ist weiter der Schluß erlaubt, daß das Pankreashormon auch auf die Hemmung gewisser sympathisch innervierter Organe einen Einfluß ausübt. Denn die mydriatische Wirkung des Adrenalins wird bei normaler Pankreastätigkeit verhindert und tritt erst nach Ausfall des inneren Sekretes des Pankreas in Erscheinung.

Die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch den **Schilddrüsenapparat** ist bereits früher ausführlich besprochen worden. Hier sei nur nochmals daran erinnert, daß nach *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* nicht nur die glykosurische, sondern auch die blutdrucksteigernde Adrenalinwirkung nach Exstirpation der Schilddrüse fast vollständig ausbleibt. Wie *Ritzmann* gefunden hat, kann durch die Thyreoprivie bei besonders glykogenreichen Tieren der glykosurische Effekt sogar weniger eingeschränkt sein als der vasokonstriktorische. Die Entfernung der Epithelkörperchen wirkt steigernd auf die Intensität der Adrenalinglykosurie. Nach den genannten Autoren übt also die Schilddrüse einen fördernden, die Glandulae

Übersichtstabelle zum Vergleiche der Adrenalinwirkung mit dem Reizeffekte sympathischer und autonomer Nerven.

Organ und Gewebe	Wirkung des Adrenalins	Wirkung der Reizung: von sympathischen thoracico-lumbalen Nerven	Wirkung der Reizung: von autonomen kranialen Nerven	Wirkung der Reizung: von autonomen sakralen Nerven
Herz: Vorhöfe	Schlag beschleunigt und verstärkt	Schlag beschleunigt und verstärkt	Hemmung (N. vagus)	
Kammern: Säugetiere	Verstärkung d. Schläge	Verstärkung d. Schläge	Hemmung (N. vagus)	
Vögel (*Elliott*)	keine Wirkung	keine Wirkung *Gaskell*	Keine Hemmung	
Reptilien (Schildkröte, *Elliott*)	keine Wirkung	keine Wirkung *Gaskell*	Keine Hemmung	
Amphibien	Verstärkung d. Schläge	Verstärkung d. Schläge		
Fische (Selachier *Biedl*)	Verstärkung d. Schläge			
Wirbellose (Krebs, *Elliott*)	keine Wirkung			
Koronargefäße	Dilatation	Dilatation	Konstriktion? (N. vagus)	
ausgeschnittener Streifen (*Langendorff*)	Erschlaffung			
Gefäße: Hirngefäße (*Biedl* u. *Reiner*)	Direkte Wirkung: Konstriktion	Konstriktion	Dilatation(?) (N. vagus)	
Retinalgefäße (*Kahn*)	nach intravenöser Injektion, passive Dilatation			
Gefäße der Wangenschleimhaut	Konstriktion (*Elliott*)	Dilatation (*Dastre* u. *Morat*)	Konstriktion (N. lingualis) (*Löwi* u. *Fröhlich*)	
Gefäße der Zungenschleimhaut und der Speicheldrüsen	Konstriktion	Konstriktion	Konstriktion u. Dilatation	
Gefäße der Lunge	keine sichere Wirkung	keine sichere Wirkung		
Gefäße der Baucheingeweide:				
Milz	Konstriktion	Konstriktion		
Dünndarm	Konstriktion	Konstriktion		
Rectum				Dilatation (N. pelvicus)
Niere	elektive Konstriktion (*Jonescu*)	Konstriktion		
innere Genitalorgane	Konstriktion	Konstriktion		
äußere Genitalorgane (Penisgefäße)				Dilatation (N. pelvicus = N. erigens)

Gefäße der Haut u. Muskulatur . .	Direkte Wirkung: Konstriktion Intraven. Injektion: passive Dilatation	Konstriktion		
Drüsen: Tränendrüsen	Sekretion	Sekretion		
Schleimdrüsen (Mund, Oesophagus) .	Sekretion	Sekretion		
Speicheldrüsen	Sekretion (Sympathicusspeichel)	Sekretion (Sympathicusspeichel)	Sekretion (Chorda tympani) (Chordaspeichel)	
Magendrüsen	Sekretion? *(Yukawa)*		Sekretion (N. vagus)	
Leber	geringeGallensekretion	Gallensekretion		
Pankreas	Verstärkg. d. Sekretion	Sekretion	Sekretion (N. vagus)	
Nebenniere	Vasokonstriktion und -dilatation	Sekretion (Vasodilatation) *(Biedl, Waterman* u. *Smit)*		
Niere	primäre Hemmung, dann verstärkte Sekretion *(Bardier* u. *Fränkel)*			
Schweißdrüsen	keine Sekretion!	Sekretion		
Haut- und Nickhautdrüsen des Frosches	Sekretion	Sekretion		
Lymphbildung	vermehrt (Ödem), verstärkter Ausfluß von Lymphe aus d. Duct. thor. *(Camus)*			
Resorption	verlangsamt			
Stoffwechsel: Zuckertonus	erhöht (Glykosurie)	erhöht (Glykosurie) Zuckerstich		
Wärmetonus	erhöht	erhöht Wärmestich		

Organ und Gewebe	Wirkung des Adrenalins	Wirkung der Reizung: von sympathischen thoracico-lumbalen Nerven	Wirkung der Reizung: von kranialen autonomen Nerven (N. vagus)	Wirkung der Reizung: von sakralen autonomen Nerven (N. pelvicus)
Glatte Muskulatur:				
Verdauungskanal: Oesophagus	Erschlaffung	Erschlaffung	Kontraktion	
Kardiasphincter	Erschlaffung	Erschlaffung	Kontraktion u. Erschlaffung *(Langley)*	
Magen: Katze, Kaninchen	Hemmung	Hemmung	zuerst Hemmung, dann starke Kontraktion *(Langley)*	
Vögel	Hemmung	Hemmung		
Frosch	Kontraktion	Kontraktion	?	
Gallenblase	Erschlaffung	Erschlaffung	Kontraktion u. Erschlaffung *(Bainbridge* u. *Dale)*	
Gallengang	Kontraktion	Kontraktion		
Dünndarm: Säuger	Hemmung	Hemmung	Kontraktion u. Hemmung *(Bayliss* u. *Starling)*	
Vögel	Kontraktion	Kontraktion	?	
Ileocoecalsphincter (Katze)	Kontraktion	Kontraktion	keine Wirkung	
Colon u. Rectum	Erschlaffung	Erschlaffung		Kontraktion des Endabschnittes (Vögel)
Musc. Recto-coccygeus	Erschlaffung	Erschlaffung		Kontraktion
Analsphincter intern				
Kaninchen	Erschlaffung	Erschlaffung		rasche Erschlaffung
Hund u. Katze	Kontraktion	Kontraktion		variabel
Vögel	Kontraktion	Kontraktion		?
Harnapparat: Ureter	Kontraktion	Kontraktion (?)		Erschlaffung (?)
Harnblase: Katze u. Affe	Erschlaffung	Erschlaffung		Kontraktion
Hund u. Kaninchen	indifferent	indifferent		Kontraktion
Frettchen (Mustelus) u. Ziege *(Elliott)*	Kontraktion	Kontraktion		Erschlaffung
Frosch	Kontraktion	Kontraktion		
Urethra	Kontraktion (?)	Kontraktion (?)		Erschlaffung (?)

Genitalapparat:				
Uterus, Tuben, Vagina, virginal	Kontraktion	Erschlaffung u. Kontraktion		
schwanger	starke Kontraktion	starke Kontraktion		
Samenblase, Vasa deferentia	Kontraktion	Kontraktion		
Äußeres Genitale:				
Musc. Retractor penis	Kontraktion	Kontraktion		Erschlaffung *(Langley)*
Anogenitalmuskeln	Kontraktion	Kontraktion (stärker)		Erschlaffung (N. pelvicus)
Tunica dartos *(Lieben)*	Erschlaffung	Kontraktion		
Lunge: Bronchialmuskeln	keine Wirkung, Erschlaffung (?)	keine Wirkung	Kontraktion (N. vagus)	
Haut: Arrectores pilorum, Säuger	Kontraktion schwach	Kontraktion stärker		
Vögel	Kontraktion	Kontraktion		
Auge:				
M. retractor palpebr. tert.	Kontraktion	Kontraktion	Hemmung (N. abducens) *(Löwi* u. *Fröhlich)*	
Lidmuskeln	Kontraktion (Eröffnung d. Lidspalte)	Kontraktion		
Orbitalmuskel	Kontraktion (Protrusio bulbi)	Kontraktion		
Pupille: Sphincter iridis			Kontraktion (N. Oculomot., Ciliarnerven)	
Dilatator	nach Wegfall der symp. Hemmung starke Kontraktion	(Hemmung) u. Kontraktion		
M. ciliaris			Kontraktion (Ciliarnerven)	
Pigmentzellen:				
Haut *(Lieben)*	Kontraktion	Kontraktion *(Gaup)*		
Retina *(Klett)*	Kontraktion			

parathyreoideae einen hemmenden Einfluß auf die Adrenalinwirkung aus. Die Steigerung des Eiweiß- und Fettumsatzes nach Adrenalinzufuhr beziehen sie auf eine Förderung der Schilddrüsenfunktion, so daß das Adrenalin seinerseits auf die Schilddrüse einen fördernden, auf die Epithelkörperchen einen hemmenden Einfluß hätte.

Als letzte Wirkung des Adrenalins sei der Einfluß dieser Substanz auf die **Körpertemperatur** erwähnt. Die subkutane und intraperitoneale Injektion von Adrenalin erzeugt eine zuweilen recht erhebliche Steigerung der Temperatur, die intravenöse Zufuhr ist in dieser Richtung weniger deutlich wirksam. Es ist bisher nicht näher untersucht, ob diese Steigerung der Eigenwärme durch eine gesteigerte Wärmeproduktion oder durch die Verminderung der Wärmeabgabe zustande kommt. Durch die verstärkte Kohlehydratmobilisierung könnte eine Steigerung der Verbrennungsprozesse und durch die intensive Gefäßverengung eine Einschränkung der Wärmeabfuhr zu gleicher Zeit erzeugt werden. Man könnte aber in Analogie mit den Feststellungen beim Kohlehydratstoffwechsel die Adrenalinwirkung auf die Körpertemperatur dem sog. Wärmestich an die Seite stellen und annehmen, daß das Adrenalin den Wärmetonus erhöht, indem es auf die peripheren Endigungen jener Nervenapparate erregend einwirkt, deren zentrale Reizung den Effekt des Wärmestiches bewirkt.

Die vorstehenden Tabellen (S. 208—211) geben eine Übersicht aller bisher bekannten Wirkungen des Adrenalins und enthalten zugleich zum Vergleiche die vorliegenden Daten über sympathische und autonome Innervation der vegetativen Organe.

Der Angriffspunkt des Adrenalins.

In den Schlußfolgerungen seiner ersten Arbeit über die Wirkung des Nebennierenextraktes (1901) betont *Langley*, daß diese Substanz niemals solche Effekte hervorruft, wie sie durch kranial- oder sakralautonome Nerven erzeugt werden. Sie bewirkt niemals Erscheinungen, wie sie bei der Reizung des Oculomotorius am Auge, des Vagus am Herzen oder am Darmkanal, des Nervus pelvicus am Enddarm, an der Harnblase und an den inneren Genitalien hervorgerufen werden. Die vermehrte Speichelsekretion kann nicht als Ausnahme betrachtet werden, denn sie ist nicht mit einer Vasodilatation verknüpft, wie die Reizung der Chorda tympani. Hingegen ist es bemerkenswert, daß nahezu alle Effekte gleich sind jenen, welche man durch Reizung sympathisch-autonomer Nerven erzielen kann. In vielen Fällen sind die Wirkungen des Extraktes und der elektrischen Reizung der sympathischen Nerven geradezu identisch. Wenn sich demnach aus diesen Beobachtungen die Anschauung aufdrängt, daß das Nebennierenextrakt eine spezifische Reizung auf sympathische Nervenendigungen besitzt, so kann *Langley* mit Rücksicht auf die Tatsache, daß diese Wirkungen am Auge, an den Gefäßen, der Submaxillardrüse und an Haarmuskeln noch nach der Degeneration der postganglionären Fasern erhalten bleiben, nicht leugnen, daß auch eine direkte Einwirkung auf die glatte Muskulatur vorhanden sein könnte.

Vier Jahre später hob dann *Elliott* die Tatsache besonders hervor, daß trotz der Differenzen in der Art der sympathischen Innervation bei den verschiedenen Tieren das Adrenalin doch überall auf glatte Muskeln in

der gleichen Weise wirkt, wie die Reizung der entsprechenden sympathischen Nerven. Die Wirkungsstärke des Adrenalins variiert nur mit der Häufigkeit der normalen physiologischen Impulse, welche die einzelnen Muskeln auf Sympathicuswegen im Verlaufe des Lebens empfangen. Die physiologische Reizwirkung des Adrenalins ist zweifellos eine periphere. Doch bedarf die Frage, an welchem Punkt der Peripherie diese Substanz angreift, noch einer näheren Erörterung. Zunächst käme die periphere sympathische Nervenendigung oder der glatte Muskel selbst in Betracht.

Die direkte Muskelwirkung des Adrenalins wurde durch verschiedene Beobachtungen nahegelegt, und wurde früher von den meisten Autoren angenommen. *Lewandowsky* und selbst *Langley* neigten zu dieser Anschauung vor allem deswegen, weil es durch zahlreiche Beispiele festgestellt war, daß durch eine sogenannte degenerative Sektion der sympathischen Nerven, d. h., wenn nach der Durchtrennung des Nerven die Degeneration bereits eingetreten ist, die Wirkung des Adrenalins nicht geändert wurde. Andrerseits zeigten die Versuche von *Brodie* und *Dixon*, daß das Adrenalin unwirksam wird, wenn die sympathischen Nervenendigungen durch Apokodein gelähmt werden, obwohl durch direkt auf die Muskulatur einwirkende Agentien (wie Chlorbaryum) bewiesen werden kann, daß die Muskeln ihre Kontraktilität noch bewahrt haben., Nachdem man an eine chemische Vernichtung des Adrenalins durch das Apokodein kaum denken kann, bleibt nur die Annahme übrig, daß durch das Apokodein jener Bestandteil des Gewebes ausgeschaltet wurde, welcher de norma der Empfänger des Adrenalinreizes ist.

Brodie und *Dixon* lokalisierten den Adrenalinreiz in die sympathische Nervenendigung, definierten die letztere „als das zwischen Nerv und Muskel eingeschaltete Verbindungsglied, welches aber weder der Nerven- noch der Muskelfaser als Bestandteil angehört“. Dieses „neuro-muscular junctional tissue“ müßte nach der Durchschneidung des Nerven n i c h t degenerieren, so daß das Bestehenbleiben der Adrenalinwirkung nach der degenerativen Nervendurchschneidung verständlich wäre.

Die histologische Grundlage für diese Annahme wäre in einem Befunde gegeben, über welchen *Fletcher* (1897) berichtet hat. Im Retraktor penis der Ratte fand *Fletcher* ein durch vitale Methylenblaufärbung nachweisbares nervöses Netzwerk, das nicht degeneriert, wenn auch der zugehörige motorische oder hemmende Nerv durchschnitten ist, wohl aber verschwindet, wenn beide Nerven zugleich durchschnitten werden. Wenn ein solches peripheres Netzwerk in allen doppelt innervierten glatten Muskeln vorhanden wäre, könnte man das Erhaltenbleiben der Adrenalinwirkung nach der degenerativen Sympathicusdurchschneidung auf das Intaktbleiben dieses Gewebsteiles beziehen.

Elliott untersuchte nun das Verhalten verschiedener Muskeln gegenüber dem Adrenalin: 1. nach der Denervation (i. e. degenerative Sektion der postganglionären sympathischen Nerven), 2. nach der Dezentralisation (i. e. degenerativen Sektion der präganglionären sympathischen Nerven). An einem denervierten Abschnitt des Retractor penis des Hundes war durch Nervenreizung keine Kontraktion zu erzielen, das Adrenalin war aber hier besser wirksam, als an dem normalen Muskelanteil. An der Harnblase der Katze war nach der Dezentralisation und Denervation die Reizung des Nervus hypogastricus und des Nervus pelvicus wirkungslos,

Adrenalin erzeugte aber Erschlaffung der Blase und Konstriktion der Urethra. An der Iris der Katze konnte nach Entfernung des Ganglion cervicale supremum und des Ciliarganglions sowie seiner Ausläufer, der Ciliarnerven, durch Instillation oder intravenöse Injektion von Adrenalin eine maximale anhaltende Pupillendilatation erzielt werden, während nach Physostygmin eine Myosis nur an dem normalen Kontrollauge eintrat. Durch diese Versuche wird zunächst nur gezeigt, daß die auf Adrenalin reagierenden Gewebe nach der Dezentralisation und noch mehr nach der Denervation eine größere Empfindlichkeit für diese Substanz erlangen. Nachdem aber das gleiche Verhalten auch bei dem sicherlich doppelt innervierten Retractor penis zutrifft, kann die erhaltene Adrenalinempfänglichkeit nicht auf die Persistenz des *Fletcher*schen nervösen Netzwerkes bezogen werden, dessen Intaktheit von der Nervenzelle des peripheren Ganglions abhängig ist. Der Angriffspunkt des Adrenalins kann somit nicht die Nervenendigung im gewöhnlichen Sinne sein, soweit sie sich anatomisch durch die Methylenblaufärbung und physiologisch durch degenerativen Untergang nach der Nervendurchschneidung nachweisen läßt.

Nachdem aber andrerseits auch eine direkte Reizwirkung des Adrenalins auf die glatte Muskulatur und insbesondere der differente Reizerfolg (Kontraktion und Erschlaffung) gleich strukturierter Muskeln schwer verständlich ist, kann das vom Adrenalin elektiv beeinflußte Gewebe nur in der Verbindung der sympathischen Nervenfasern mit dem Muskel gesucht werden. Wir müssen uns demnach vorstellen, daß das System Nerv-Muskel von Seiten des Nerven aus Zelle, Faser und Endigung, von Seite des Muskels aus der Muskelzelle und der kontraktilen Muskelfibrille besteht, daß aber zwischen beide noch eine Verbindung eingeschaltet ist, die **Myoneuraljunktion.**

Während der Embryonalperiode besteht nur die der Muskelfibrille direkt zukommende Kontraktilität. Manche Abschnitte der glatten Muskulatur insbesondere bei niederen Vertebraten bleiben zeitlebens auf dieser Entwicklungsstufe. Im Laufe der Onto- und Phylogenese erlangen aber die meisten glatten Muskeln eine Beziehung zum sympathischen Nervensystem. Es entwickelt sich ferner als ein Teil der Muskelsubstanz doch im Vereine mit dem sympathischen Nerven die mynoeurale Verbindung als jener Mechanismus, welcher über die Art der Reaktionsantwort des Muskels auf den nervösen Reiz entscheidet. Ob der Muskel in positivem oder negativem Sinne beeinflußt wird, ob demnach der Muskel sich kontrahiert oder erschlafft, wird von der Myoneuralverbindung abhängig sein. Das Adrenalin erregt spezifisch diesen Teil des Systems Muskel-Nerv, somit ist es klar, daß es erstens auf jene Muskeln unwirksam bleibt, welche keine sympathische Innervation besitzen (wie z. B. die Muskulatur der Bronchien), und zweitens, daß es nicht auf alle Muskeln im gleichen Sinne einwirkt, sondern je nach der Art der Myoneuralverbindung hier Kontraktion, dort Erschlaffung zu erzeugen imstande ist. Durch die spezifische Adrenalinwirkung wird die Eigenart der Myoneuralverbindung der sympathischen Nerven gegenüber den kranialen und sakralen autonomen Nerven aufgedeckt. Die letzteren verhalten sich biochemisch wie die Verbindungen von Nerv und Muskel bei der quergestreiften Muskulatur.

Die Empfindlichkeit eines Muskelgewebes auf Adrenalin ist um so größer, je mehr die myoneurale Verbindung differenziert ist, was wieder

von der Häufigkeit der auf Sympathicuswegen de norma anlangenden Impulse abzuhängen scheint. Die Erregbarkeit dieser Partie ist aber weiterhin von den Nervenimpulsen unabhängig.

Nachdem das trophische Zentrum der myoneuralen Verbindung im Nukleoplasma des Muskels und nicht in der Nervenzelle liegt, wird die Erregbarkeit durch eine degenerative Durchschneidung des Nervens nicht vernichtet, im Gegenteil wir begegnen zuweilen der auffälligen Erscheinung, daß das denervierte und dezentralisierte Gewebe eine Überempfindlichkeit gegenüber dem chemischen Reiz des Adrenalins erlangt. Die „paradoxe Pupillendilatation", welche nach der Denervation (Exstirpation des Ganglion cervicale supremum) auf die Instillation von Adrenalin beobachtet wurde, während das normale Auge der Katze und des Kaninchens auf Adrenalin nicht reagiert, haben wir bereits erwähnt und bemerkt, daß diese Erscheinung durch den Wegfall der sympathischen Hemmungen erklärt werden kann. Nach *Elliott* käme hierbei eher eine Steigerung der Erregbarkeit der denervierten peripheren Gewebe in Betracht.

Die Erregbarkeit gegenüber dem Adrenalin nach der Denervation läßt sich an den Blutgefäßen, am Musculus retractor penis, sowie an den Haarmuskeln nachweisen. Ob die Wirkung des Adrenalins nach der Entnervung auch dann verstärkt wirkt, wenn es sich um Hemmungseffekte handelt, wie z. B. bei der Harnblase, ist zwar wahrscheinlich, aber noch nicht exakt bewiesen.

Auf Grund der hier vorgetragenen Anschauung werden auch viele zum Teil schon ziemlich lange bekannte eigenartige Beobachtungen über die Wirkung des Adrenalins verständlich. Man kann nämlich leicht zeigen, daß während der Adrenalinwirkung die Reizung des Vagus keine Hemmung am Herzen, die Reizung des Nervus depressor keine Blutdrucksenkung, die Reizung der Nervi erigentes keine Kontraktion der Harnblase der Katze hervorrufen. Nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung werden wieder die gewöhnlichen Reizerfolge sichtbar. Man war geneigt, dem Adrenalin eine vorübergehend lähmende Wirkung auf die Endigungen kranialer und sakraler autonomer Nerven zuzuschreiben. Nachdem wir wissen, daß das Adrenalin die myoneurale Sympathicusendigung fast maximal erregt und hiebei von der letzteren abhängige Effekte erzeugt, ist es klar, daß in jedem Organ die Antwort auf den elektrischen Nervenreiz durch Adrenalinwirkung nur in dem Sinne und dem Ausmaße abgeändert wird, wie dies eine intensive Reizung des sympathischen Nerven tun könnte. Während der Adrenalinwirkung wird durch die Sympathicusreizung kein verstärkter Reizeffekt zu erzielen sein. Nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung wird die Sympathicusreizung weder vermindert noch erleichtert, sondern in der normalen Weise wieder einsetzen. In jenen Organen aber, welche neben der sympathischen noch eine autonome, antagonistische Innervation besitzen, wird infolge der besonderen Wirkungsintensität des Adrenalins der sympathische Reizeffekt stark in den Vordergrund treten und Lähmung der autonomen Innervation vortäuschen, ebenso wie wenn bei der gleichzeitigen Reizung des autonomen und des sympathischen Nerven die Reizstärke des letzteren überwiegt. Ist die Reizung autonomer antagonistischer Nerven (Vagus, Nervus pelvicus) während der Adrenalinwirkung ohne Erfolg, dann handelt es sich nicht um eine wirkliche Lähmung der ersteren, sondern um ein Überwiegen des Erfolges der chemischen Erregung gegen-

über dem elektrischen Reiz an der autonomen Nervenendigung. Dementsprechend wird die letztere nach dem Abklingen der Adrenalinaktion wieder von Erfolg begleitet sein.

A. H. Dale konnte beim Studium der physiologischen Wirkung der Mutterkornpräparate, Cornutin *(Kobert)*, Sphacelotoxin *(Jacoby)*, Chrysotoxin oder Ergotoxin *(Dale)* eigenartige Abweichungen in den bekannten Wirkungen des Adrenalins feststellen, welche ein besonderes Interesse beanspruchen.

Die erste Wirkung kleiner Mengen von Mutterkornpräparaten ist eine anregende auf Organe mit glatter Muskulatur. Sie bewirken eine Kontraktion der Gefäßmuskeln, daher Blutdrucksteigerung, Kontraktion des Uterus und des Musc. sphincter iridis. Wo wir den Angriffspunkt dieser Reizwirkung zu suchen haben, konnte bisher noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Nach größeren Dosen tritt zunächst eine zunehmende Lähmung der früher gereizten motorischen Elemente ein. In dieser Phase kann man durch Adrenalin weder Blutdrucksteigerung, noch Uteruskontraktionen auslösen. In einem Stadium weiter fortgeschrittener Vergiftung beobachtet man die paradoxe Erscheinung, daß auf Dosen von Adrenalin, welche vorher eine mächtige Drucksteigerung erzeugten, dann beim vergifteten Tier schwach oder gar nicht wirksam waren, nunmehr eine Blutdrucksenkung eintritt, deren Größe und Dauer mit der verwendeten Adrenalinmenge proportional zunimmt. In gleicher Weise wirkt auch eine vorher drucksteigernde Nikotingabe drucksenkend. Die Reizung des Nervus splanchnicus oder des Rückenmarkes führt statt zur gewohnten Drucksteigerung ebenfalls zu einer Drucksenkung. Eine Substanz, welche auf die glatten Muskeln selbst erregend wirkt, wie z. B. das Chlorbaryum, erzeugt auch jetzt noch prompte Drucksteigerung. Ebenso wirken auch die drucksteigernden Hypophysenextrakte auch in dieser Phase der Vergiftung noch drucksteigernd.

Man kann auch weiters leicht zeigen, daß die drucksenkende Wirkung des Adrenalins nicht durch eine Verschlechterung der Herztätigkeit bedingt ist, sondern nur den Ausdruck einer peripheren Vasodilatation darstellt.

Eine ähnliche allmähliche Umkehr der Adrenalinwirkung beobachtet man auch bei anderen Organen. Völlig analog ist das Verhalten des Uterus. Nach größeren Gaben von Mutterkornpräparaten verliert das Adrenalin und ebenso die Reizung des Nervus hypogastricus die kontrahierende Wirkung auf den trächtigen Uterus, weiterhin wird durch Adrenalin ebenso wie durch Nervenreizung eine starke Erschlaffung erzeugt. So beim Kaninchen und Affen. Bei der Katze wird der virginale Uterus durch eine Sympathicusreizung (direkt oder mittelst Adrenalin) zunächst in seinen Bewegungen gehemmt, nur der trächtige Uterus antwortet mit starken Kontraktionen. Die Mutterkornvergiftung ändert beim virginalen Uterus der Katze nichts an der Adrenalinwirkung, diese bleibt eine hemmende. Der trächtige Uterus zeigt aber nach der Mutterkornlähmung anstatt der Kontraktion ebenfalls Erschlaffung auf Adrenalin.

An der Milz, welche de norma durch Adrenalin zur Kontraktion gebracht wird, beobachtet man in der Vergiftung eine Erschlaffung. Der Sphincter ani internus der Katze, welcher de norma durch Adrenalin verengt wird, erschlafft nunmehr gleichfalls. Die motorische Wirkung des Adrenalins, beziehungsweise der Hypogastricusreizung an der Harnblase des Frettchens wird in eine inhibitorische verwandelt.

Reizerfolge, welche von kranialen und sakralen autonomen Nerven, sowie von den Nerven der Skelettmuskeln erzeugt werden, erfahren selbst bei weitestgehender Mutterkornvergiftung keinerlei Änderung. Vagusreizung macht nach wie vor Hemmung des Herzschlages, Kontraktion des Magens, Darmes und der Gallenblase; Reizung der Chorda tympani bewirkt Speichelsekretion, Reizung des Nervus pelvicus erzeugt die bekannten Effekte der Blasen- und Dickdarmkontraktion und Erweiterung der Penisgefäße. Auch der Skelettmuskel kontrahiert sich bei der Reizung seines motorischen Nerven nach der Vergiftung ebenso wie vorher. Die lähmende Wirkung der Mutterkornpräparate erstreckt sich somit nur auf die myoneurale Verbindung im Gebiete des Sympathicus.

Bei der näheren Analyse zeigt es sich, daß auch dieser letztere Satz einer gewissen Einschränkung bedarf. In der folgenden Tabelle sind die Wirkungen des Adrenalins, beziehungsweise der Reizung der sympathischen Nerven zusammengestellt, welche in der Norm und dann nach großen Dosen von Mutterkornpräparaten erhalten werden.

Organ	Erfolg der Reizung des sympathischen Nerven, beziehungsweise der intravenösen Adrenalininjektion	
	Vor Ergotoxin	Nach Ergotoxinvergiftung
Gefäße (Katze, Hund)	F.	H.
„ (Kaninchen)	F.	O. oder schwache F.
Herzmuskel	F.	O. oder schwache F.
Milz (Katze)	F.	H.
Magen (Katze)	H.	H.
Dünndarm (Hund, Katze, Affe)	H.	H.
Dickdarm (Katze)	H.	H.
Ileocöcalsphincter (Katze)	F.	O.
Sphincter ani internus (Katze)	F.	H.
Gallenblase	H.	H.
Fundus der Harnblase (Katze)	H.	H.
„ „ „ (Frettchen)	F.	H.
Harnblase und Urethra (Katze)	F.	O.
Pilomotorische Muskeln	F.	O.
Musc. dilatator. iridis	F.	O. mit Adrenalin, schwache F. bei Sympathicusreizung
Uterus (Katze virginal)	H. oder F. und H.	H.
„ (Katze gravid)	F.	H.
„ (Kaninchen, Affe)	F.	H.
M. retractor penis (Hund)	F.	O.

Legende: F. = Förderung — H. = Hemmung — O. = Kein Effekt.

Aus dieser Tabelle geht nun hervor, daß drei Typen unterschieden werden können:

1. Wo die sympathische Innervation eine ausschließlich hemmende ist wie am Magen und am Darm, an der Harnblase und am virginalen Uterus der Katze wird durch die Mutterkornvergiftung keine Veränderung im Wirkungseffekte des Adrenalins oder der Sympathicusreizung hervorgerufen.

2. Wo die sympathische Innervation eine ausschließlich fördernde (motorische) ist, wie an den Arterien des Kaninchens, am Herzen, am

Ileocoecalsphincter, an der Urethra, am Musc. dilatator iridis, an den pilomotorischen Muskeln und am Musculus retractor penis, wird durch die Mutterkornvergiftung die motorische Wirkung des Adrenalins beziehungsweise der Sympathicusreizung in mehr oder minder erheblichem Grade abgeschwächt oder sogar vernichtet.

3. Wo eine doppelte, nämlich fördernde und hemmende sympathische Innervation besteht, wo aber de norma die Förderung überwiegt, wie an den Blutgefäßen der Carnivoren, an der Milz und am Sphincter ani internus, an der Harnblase des Frettchens, am Uterus vom Kaninchen und Affen und am trächtigen Uterus der Katze, da erscheint nach Mutterkornvergiftung eine ausschließlich hemmende Wirkung des Adrenalins beziehungsweise der Sympathicusreizung. Demnach werden die sympathischen innervierten Gebilde durch das Mutterkorn nicht in der gleichen Weise affiziert. Die hemmenden bleiben völlig unbeeinflußt, nur die fördernden werden gelähmt, und dort, wo neben der fördernden auch hemmende vorhanden sind, tritt nunmehr nach der Förderungslähmung, die früher maskierte Hemmung unbehindert in Erscheinung.

Durch die Versuche *Dale*s wird gezeigt, daß das wirksame Prinzip des Mutterkorns auf dieselben Strukturelemente einwirkt wie das Adrenalin, das ist die myoneurale sympathische Verbindung. Doch erstreckt sich seine lähmende Wirkung nur auf die motorisch myoneurale Verbindung. Eine Entscheidung über die Frage, ob bei den doppelt sympathisch innervierten Organen die fördernde und hemmende Funktion an dasselbe Substrat gebunden ist oder morphologisch differenziert ist, bringen diese Beobachtungen nicht. Doch wird mit Rücksicht auf die Ergebnisse der Gruppe 3 die erstere Annahme wahrscheinlicher. Sie entspricht der Lehre von *Langley* von der sogenannten rezeptiven Substanz.

Langley gelangt neuestens auf Grund der vorliegenden Feststellungen über Adrenalinwirkungen und ausgedehnter Untersuchungen über die Wirkung des Nikotins und des Kurare zu dem Ergebnisse, daß in den Zellen zwei Bestandteile zu unterscheiden sind: 1. eine Substanz, welche die spezifischen Leistungen der Zelle, Kontraktion und Sekretion vollführt, und 2. rezeptive Substanzen, welche auf die Einwirkung von chemischen Substanzen und auf nervöse Reize reagieren und ihrerseits den Stoffwechsel der Zellen beeinflussen können. Nach dieser Vorstellung wirken die Gifte, wie Nikotin, Kurare, Atropin, Pilokarpin, Adrenalin, Strychnin, welchen man eine Wirkung auf die Nervenendigungen zuschrieb, nicht auf diese, sondern auf einen Bestandteil der reagierenden Zelle selbst. Mit dieser Annahme entfällt die Diskussion über die Frage, ob das Adrenalin auf den Muskel selbst, wie es *Langley* anfangs vermutete, oder ob es auf die sympathische Nervenendigung einwirkt. Die myoneurale Vereinigung ist ein in der Nachbarschaft der Nervenendigung lokalisierter Teil der rezeptiven Substanz. Die Zellen können fördernde oder hemmende rezeptive Substanzen enthalten oder beide zugleich, der Effekt der Nervenerregung wird von dem Ausmaße abhängen, in welchem die beiden rezeptiven Substanzen von dem Impulse beeinflußt werden.

Nach *Langley* wirkt nicht nur das Adrenalin, sondern auch andere Produkte innerer Sekretion wie das Sekretin, Thyreoidin und die inneren Sekrete der Keimdrüsen auf rezeptive Substanzen in den Zellen, welche aber nicht immer mit Nervenfasern verbunden sein müssen.

Nebenwirkungen des Adrenalins.

Außer den besprochenen physiologischen Wirkungen des Adrenalins gibt es solche, die am ehesten als Nebenwirkungen, zum Teil noch physiologischer Art, zum Teil bereits als toxische zu betrachten sind.

Als eine solche physiologische Nebenwirkung haben wir bereits die Erregung des Vasomotoren- und Vaguszentrums in der Medulla oblongata kennen gelernt. Nach allem, was wir jetzt über die Wirkung des Adrenalins wissen, dürften die nach der Adrenalininjektion auftretenden, auf eine Erregung nervöser Zentren zurückzuführenden Erscheinungen nicht der Substanz als solcher, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach den durch die Substanz gesetzten Veränderungen im Kreislaufe zuzuschreiben sein. In bezug auf die Vaguswirkung und die dadurch bedingte Pulsverlangsamung unterliegt es wohl gar keinem Zweifel, daß hier eine durch den hohen Druck bedingte Erregung des Vaguszentrums vorliegt *(Biedl* und *Reiner)*. Nachdem die Durchschneidung der Vagi oder die Lähmung ihrer peripheren Endigungen durch Atropin die Pulsverlangsamung prompt behebt, ist an dieser Genese kaum zu zweifeln. Bezüglich der Wirkung auf vasokonstriktorische Zentren läßt sich der Beweis einer sekundären Affektion nicht so leicht erbringen. Nach den Erfahrungen, welche wir über die Wirkung des hohen Blutdruckes auf diese Zentren haben, ist aber diese Annahme doch die wahrscheinlichste. Beobachtet man doch nach der Adrenalineinverleibung Reizerscheinungen auch im Gebiete anderer nervöser Zentren, die zweifellos nicht durch die Substanz selbst, sondern durch den hohen arteriellen Druck herbeigeführt werden.

In diese Gruppe von Erscheinungen fallen auch jene Veränderungen, welche nach der Injektion von Nebennierenextrakt, beziehungsweise Adrenalin an der Atmung wahrgenommen werden können. Sofort nach der intravenösen Injektion wirksamer Dosen werden die Atembewegungen flacher, und ihre Frequenz vermindert. Die Abflachung der Atmung ist durch Verkleinerung der Inspirationsbewegungen, die Frequenzabnahme durch Verlängerung der Exstirpationen bedingt. Zuweilen treten auch einzelne Schluckatmungen, Seufzer oder mehrere längere exspiratorische Pausen auf. Bei wiederholten Injektionen ist nur die Abnahme der Inspirationstiefe vorhanden, aber es fehlt die Dehnung der Exspiration, so daß die Atmung in geringem Maße beschleunigt ist *(Kahn)*. Dabei stehen die Exspirationsgipfel auf dem früheren Niveau. Allmählich nimmt die Inspiration an Tiefe zu, bis die Atmung etwa zu derselben Zeit, als der Blutdruck sein normales Niveau erreicht, in Bezug auf Tiefe und Frequenz wieder zur Norm zurückgekehrt ist.

Dieser exspiratorische Effekt des Adrenalins wurde von *Boruttau* auf eine direkte Einwirkung der Substanz auf das bulbäre Atmungszentrum im Sinne einer Hemmung, beziehungsweise Erregbarkeitsverminderung desselben bezogen. Richtiger wäre vielleicht von einer gesteigerten Erregbarkeit hemmender Zentren zu sprechen, zumal *Kahn* nachgewiesen hat, daß auch die durch die zentripetale Reizung einiger Nerven hervorrufbaren Atmungsreflexe, wie die Inspirationsförderung, welche nach Erregung des zentralen Vagusstumpfes mit schwachen Strömen, die Exspirationsförderung, welche nach Reizung des Laryngeus superior, der Exspirationsstillstand (*Kratschmer*scher Reflex), welcher nach Reizung des

nasalen Trigeminus eintreten, nach Injektion von Nebennierenextrakt eine bedeutende Steigerung ihrer Intensität erfahren.

Der Nachweis, daß die geschilderten Veränderungen der Respirationstätigkeit auf den unmittelbaren Wirkungen des Adrenalin auf das Atmungszentrum beruhen, ist bisher nicht erbracht, und wir können die Veränderungen im Atemzentrum ebenso wie jene des bulbären Gefäß- und Vaguszentrums auch als Folgen der geänderten Zirkulationsverhältnisse betrachten.

Zu den noch wenig aufgeklärten, vielleicht physiologischen, möglicherweise aber bereits toxischen Wirkungen des Adrenalins gehören jene auf die quergestreiften Skelettmuskeln. Nach *Oliver* und *Schäfer* bewirkt das Nebennierenextrakt eine Verlängerung der Zuckungskurven des Froschgastrocnemius, sowie der Vorderarmmuskeln des Hundes in ähnlicher Weise wie das Veratrin. Nach *Langlois* bewirkt der Extrakt der Nebenniere eine kurareähnliche Lähmung der motorischen Nervenendigungen. *Boruttau* verglich die Wirkung des Adrenalins auf den Skelettmuskel mit jenen Veränderungen, welche in der ersten Phase der Ermüdung wahrnehmbar sind. *Dessy* und *Grandis* glauben andrerseits, daß das ermüdete Nervenmuskelpräparat durch diese Substanz zu erneuerter Tätigkeit angeregt werde. *Panella*, der diese Angaben bestätigen konnte, fand, daß das aktive Prinzip der Nebenniere bei Fröschen eine antagonistische Wirkung dem Kurare gegenüber entfaltet, indem es die muskellähmende Wirkung minimaler Kuraredosen verhindern und eine bereits eingetretene Kurarelähmung rascher zum Verschwinden bringen kann. Die Untersuchungen von *Joteyko* über die Wirkung des Adrenalins ergaben, daß diese Substanz weder eine Lähmung, noch eine Reizung der Muskeln erzeugt, sondern das Muskelsarkoplasma in dem Sinne beeinflußt, daß es für den Nervenreiz empfindlicher wird. Diese Erregbarkeitsveränderungen durch Adrenalin sind im übrigen so gering, daß sie nur durch besondere experimentelle Methoden darstellbar sind.

Es liegen bisher noch keine genügenden Versuche vor, um die Frage zu entscheiden, ob wir es bei der Wirkung des Adrenalins auf die quergestreiften Muskeln noch mit physiologischen Effekten oder bereits mit den Folgen einer Intoxikation zu tun haben. Die Beobachtungen, welche man am Herzmuskel machen kann, sprechen im letzteren Sinne. Denn man sieht außer den bereits geschilderten Effekten am Herzmuskel zuweilen Erscheinungen, welche kaum anders als Giftwirkungen angesehen werden können. Insbesondere bei Hunden beobachtet man nach etwas größeren Dosen von Adrenalin ebenso wie nach Injektion von Extrakten chromaffiner Körper (*Biedl* und *Wiesel*) Arhythmien, zuweilen auch plötzliches Einsetzen eines tödlichen Flimmerns.

Toxische Wirkungen.

Die in mäßigen Dosen physiologisch wirksame Substanz erweist sich bei Verwendung größerer Mengen als ein heftig wirkendes Gift, das auf eine Reihe von Geweben eine destruktive Wirkung ausübt und auch akut den Tod herbeiführen kann,

Die tödliche Dosis des Adrenalins ist einigermaßen verschieden je nach der Tierart und je nach der Applikationsweise. Bei intravenöser Injektion sind bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen 0·1—0·2 *mg* pro Kilo

Tier im allgemeinen tödlich. *Amberg* gibt für das wahrscheinlich noch nicht mit Adrenalin identische Epinephrin 1—2 *mg* als tödliche Dosis pro Kilo Hund an. Katzen vertragen im allgemeinen etwas größere Dosen und werden erst durch 0·5—0·8 *mg* pro Kilo getötet *(Lesage)*. Die sofort letal wirkende intravenöse Dosis ist um so größer, je weiter vom Herzen die Injektion geschieht.

Bei der subkutanen Injektion werden die 10—50fachen Mengen vertragen; bei Meerschweinchen und Kaninchen sind zirka 8—10 *mg* pro Kilo Tier, beim Hunde 5—6 *mg* tödlich. Frösche vertragen 10mal mehr auf das Körpergewicht berechnet wie Kaninchen. Für Mäuse von 10—15 *g* Gewicht ist zirka 0·1 *mg* Adrenalin subkutan injiziert, tödlich. Dieselbe Dosis geben *Abderhalden* und *Slavu* für das Linkssuprarenin an. Nach diesen Autoren führt die letale Dosis bei Mäusen entweder nach wenigen Minuten unter Krampferscheinungen oder nach wenigen Stunden im Sopor und unter starkem Absinken der Körpertemperatur zum Tode. Sie fanden das d-Suprarenin viel weniger giftig, erst in Dosen von 0·1—0·5 *g* tödlich. Sie zeigten ferner, daß die Tiere durch Vorbehandlung mit steigenden Dosen von d-Suprarenin (0·2—5 *mg*) eine bedeutende Resistenz für die Linkskomponente erlangen, so daß sie nunmehr die zwei- bis zehnfache Menge der letzteren vertragen. Hier sei erwähnt, daß die immunisierende Wirkung des d-Suprarenins nach *Waterman* nicht nur gegenüber der tödlichen, sondern auch der glykosurischen l-Suprarenindosis gilt. Kaninchen, welche mit steigenden Mengen (10—50 *mg*) Rechtssuprarenin vorbehandelt waren, zeigten nach subkutaner Injektion der sicher glykosurisch wirkenden Menge von 0·2 *mg* Linkssuprarenin keine oder nur eine wesentlich geringere Zuckerausscheidung.

A. Fröhlich fand, daß die intravenöse Injektion von d-Suprarenin (2—5 *mg*) bei Hunden und Katzen einen Zustand herbeiführt, in dem der Blutdruck auf die nachfolgende Injektion von Milligrammdosen des l-Suprarenins oder des natürlichen Adrenalins sich nicht mehr ändert, und auch die Splanchnicusreizung ohne Einfluß auf den Blutdruck ist. Erstickung tötet jetzt das Tier ohne jede Steigerung des Blutdruckes. Das in großen Dosen ungiftige d-Suprarenin dürfte nach *Fröhlich* gewisse Bestandteile der Blutgefäßzellen nervöser oder muskulärer Natur besetzen und sie dem sonst so überaus wirksamen l-Suprarenin völlig unzugänglich machen. *Abderhalden*, *Kautzsch* und *Müller* konnten die Angabe *Fröhlich*s nicht bestätigen und glauben, daß bei seinen Versuchen eine relative Herzschwäche eine große Rolle gespielt haben dürfte.

Eine gewisse Giftgewöhnung des Organismus besteht auch zweifellos für Adrenalin, denn man kann bei Zufuhr der Substanz in 24stündigen oder mehrtätigen Intervallen zunehmend größere Dosen, beim Kaninchen beispielsweise bis zu 0·4 *mg* ohne unmittelbare Wirkungen anwenden. Dabei ist durch die Untersuchungen von *Elliott* und *Durham* sichergestellt, daß bei der fortgesetzten Behandlung von Tieren mit Adrenalin im Organismus eine Anti-Adrenalinbildung nicht stattfindet.

Bei intraperitonealer Injektion ist die letale Dosis ungefähr dieselbe wie bei subkutaner. In neuester Zeit fanden *Falta* und *Ivcovič*, daß bei stomachaler, intestinaler oder intravesikulärer Applikation geradezu enorme Quantitäten von Adrenalin ohne irgendwelche toxische Erscheinungen vertragen werden. Meerschweinchen zeigten nach 20 *mg*, Kaninchen nach 16 bis

50 *mg*, Hunde nach 150 *mg* Adrenalin, mit der Schlundsonde eingeführt, keine Vergiftungserscheinungen. Weder nach subkutaner noch nach intraperitonealer Einverleibung waren nennenswerte Mengen von Adrenalin im Harn anzutreffen, während nach der Zufuhr per os nicht unbeträchtliche Mengen von Adrenalin oder einer Substanz, die die chemischen, physiologischen und toxischen Eigenschaften des Adrenalins aufwies, im Harn nachgewiesen werden konnten. Die Autoren glauben, daß das stomachal eingeführte Adrenalin in der Schleimhaut des Magendarmkanales oder durch die Verdauungssäfte gebunden wird, seine physiologischen und toxischen Eigenschaften verliert und bei Anwesenheit großer Mengen in den Nieren aus der Verbindung wieder frei gemacht wird.

Nachdem das Adrenalin auch vielfach beim Menschen therapeutisch angewendet wird, muß darauf hingewiesen werden, daß die Substanz keineswegs harmlos ist. Schon nach einer subkutanen Injektion von 1 *mg* kann man beim Menschen toxische Erscheinungen wie Herzklopfen, Kopfschmerzen, bei älteren Leuten mit Arteriosklerose sogar Schüttelfröste *(Falta)* beobachten. Vor der wahllosen therapeutischen Anwendung des Suprarenins warnte *v. Fürth* schon vor langer Zeit.

Die Erscheinungen, unter welchen Tiere nach der Adrenalinzufuhr zugrunde gehen, sowie die Todesursachen sind nach der Applikationsweise einigermaßen verschieden. Nach intravenöser Injektion großer Dosen in die Vena jugularis stürzen die Tiere gewöhnlich sofort zusammen und machen nur noch einige terminale Atembewegungen. Der Tod tritt hier durch momentanen Herzstillstand oder durch Herzflimmern und infolge des Erlöschens des Kreislaufes ein. Die einfache letale Dosis, insbesondere in die peripheren Venen injiziert, erzeugt bei Kaninchen häufig ein akutes Lungenödem, dem die Tiere in wenigen Minuten erliegen. Manche Erscheinungen am Respirationsapparate, die stark abgeflachte und verringerte Frequenz der Atmung und die zunehmende Dyspnoe sowie die Erfahrung, daß man durch künstliche Atmung die Tiere längere Zeit am Leben erhalten kann, sprechen auch für eine primäre oder wahrscheinlich nur durch die geänderten Zirkulationsverhältnisse sekundär bedingte Schädigung des nervösen Atmungsapparates.

Nach einer subkutanen oder intraperitonealen Injektion genügend großer Gaben entwickelt sich zunächst eine Phase hochgradiger Aufregung, während welcher wiederholt Erbrechen und blutige Diarrhöen auftreten, weiterhin sieht man eine zunehmende Schwäche, endlich tiefe Prostration mit allgemeinen Paralysen; die Tiere gehen nach einigen, spätestens 24 Stunden zugrunde. Bei der Sektion zeigt sich eine auffallende Hyperämie aller inneren Organe: im Pleural-, Peritoneal- und Perikardialraum seröse, manchmal blutige Flüssigkeit, subpleurale, subperikardiale und epikardiale Ecchymosen, schlaffes Herz, Lungenblutungen und zuweilen Lungenödem. Die Baucheingeweide, insbesondere der Darm, sind nicht nur stark hyperämisch, sondern oft auch mit ausgedehnten Hämorrhagien bedeckt.

Während der nach intravenöser Injektion eintretende Tod als Folge der schweren Zirkulationsstörungen angesehen werden kann, ist die Todesursache bei der subkutanen und peritonealen Einverleibung noch keineswegs aufgeklärt. Aus den weiterhin zu besprechenden Erfahrungen über die destruktive Wirkung des Adrenalins auf die Gewebe kann vielleicht

der Schluß gezogen werden, daß bei der Verwendung großer Dosen die Todesursache in der Zerstörung lebenswichtiger Gewebe zu suchen ist.

Von den toxischen Wirkungen des Adrenalins auf die einzelnen Gewebe ist zunächst hervorzuheben, daß diese Substanz bei der subkutanen und intraperitonealen Injektion lokal an der Applikationsstelle ausgedehnte Nekrosen hervorrufen kann. Nach meinen Beobachtungen ist diese nekrotisierende Wirkung namentlich im Unterhautzellgewebe sehr häufig wahrzunehmen. Man beobachtet sie um so ausgesprochener, je verdünnter die Adrenalinmenge angewendet worden ist. Bei Kaninchen sieht man nach subkutaner Injektion von 0·1 *mg* der gewöhnlichen Adrenalinlösung 1 : 1000 kaum jemals Nekrose. Man bekommt aber solche Nekrosen nahezu sicher, wenn man dieselbe Adrenalinmenge von 0·1 *mg* in einer größeren Quantität steriler physiologischer Kochsalzlösung (etwa 50—100 cm^3) gelöst injiziert. Dann bleibt an der Applikationsstelle ein ziemlich hochgradiges und noch am nächsten Tage deutlich sichtbares Ödem, welches später hämorrhagisch wird. In den folgenden Tagen sieht man dann eine mehr minder ausgedehnte Nekrose der Haut, die unter Schorfbildung ausheilt.

Nicht nur an der Applikationsstelle, sondern auch in entfernten Organen bewirkt Adrenalin nach subkutaner oder intravenöser Injektion entzündliche und degenerative Veränderungen. Nach einmaliger, noch mehr nach wiederholter Adrenalinapplikation sind in den Nieren Zeichen der Entzündung, Infiltrationen, Blutungen, Nekrosen, in der Leber Hämorrhagien, Nekrosen und zirrhotische Veränderungen, in den Lungen entzündliche Erscheinungen, in der Schleimhaut und Muskulatur des Magens, Darmes und der Harnblase Nekrosen anzutreffen. *Schlayer* konnte nach Injektion von Adrenalin in das Nierengewebe schrumpfnierenähnliche Veränderungen nachweisen. *Erb,* sowie *Fischer* fanden nach wiederholten intravenösen Adrenalininjektionen beim Kaninchen multiple Gehirnblutungen mit anschließenden pathologischen Veränderungen der Hirnsubstanz. Die Ursache dieser Blutungen dürfte in einer primären Läsion der Hirngefäße gelegen sein.

Die auffallendste toxische Wirkung des Adrenalins erstreckt sich auf die Zirkulationsorgane. Im Herzen sind nach wiederholten Adrenalininjektionen schwere Veränderungen, Hypertrophie des linken Ventrikels, Myositis fibrosa, ischämische Infarkte, hyalindegenerierte Herde und Nekrosen beschrieben worden.

Am besten studiert sind die experimentellen **Arterienveränderungen nach Applikation von Nebennierenextrakten,** beziehungsweise Adrenalin. Mit diesen wollen wir uns etwas eingehender beschäftigen.

Josué konnte (1902) als erster zeigen, daß nach wiederholten intravenösen Adrenalininjektionen bei Kaninchen eine „Atheromatose“ der Gefäße auftritt. Vorher hatte schon *Jores* durch Verfütterung von Nebennierentabletten ohne Erfolg Gefäßveränderungen hervorzurufen gesucht.

Die Versuche sind dann an verschiedenen Tieren mit den verschiedenen Nebennierenpräparaten, mit dem Adrenalin aus der Nebenniere und synthetisch dargestellten Substanzen wie dem Methylaminoacetobrenzkatechin *(Sturli)* und dem synthetischen Suprarenin und seinen Komponenten l- und d-Suprarenin *(Biedl)* ausgeführt worden.

An Hunden haben die Experimente ziemlich differente Resultate ergeben. So erhielten *Fischer* und *Mori*, sowie *Pearce* und *Stanton* nega-

tive Resultate, während *Tarantini* und *Braun* nach intravenösen Adrenalininjektionen solche Gefäßveränderungen auftreten sahen, wie sie sich auch bei Kaninchen als Anfangserscheinungen einzustellen pflegen. Nach *Loeper*, *Lissauer*, *v. Hansemann* und *Boveri* werden die Erscheinungen durch reichliche Kalkzufuhr deutlicher und Tiere mit kalkreicher Nahrung (Hase, Pferd, Kuh) disponieren zu diesen Gefäßerkrankungen eher, als Tiere mit kalkarmer Nahrung (Hund, Katze).

Ein sehr zuverlässiges Versuchstier ist das Kaninchen[1]), auf welches sich auch die meisten Angaben beziehen. Es zeigte sich, daß das Auftreten von Gefäßveränderungen von der Art der Applikation abhängig ist. Die subkutanen Injektionen waren manchmal von positivem, zumeist von negativem Erfolg. *Külbs* erhielt auch nach intratrachealer Injektion die typische Aortenveränderung, hingegen sah *Fischer* nach intraperitonealen Injektionen keine, *Erb* leichte Aortenveränderungen, desgleichen *d'Amato* nach Einführung von Paraganglin Vassale in den Magen, während *Tarantini* nach dieser Methode nur negative Erfolge verzeichnet.

Die zuverlässigsten Resultate erhält man nach intravenöser Injektion *(Erb*, *B. Fischer*, *K. Ziegler*, *Lissauer*, *Braun*, *Minorescu*, *Scheidemandel*, *v. Koranyi*; *Pearce* und *Stanton*, *v. Rzentkowski*, *Külbe*, *Hedinger*, *Loeb*, *Loeper*, *v. Frey* und *Meyer*, *Pic* und *Bonnamour* u. A.) Nur ein Autor, *Kaiserling*, ist nicht davon überzeugt, daß die Aortenveränderungen direkt mit dem Adrenalin zusammenhängen. Die Meinung der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Autoren geht dahin, daß es sich bei den Adrenalinversuchen keinesfalls um zufällige Befunde handelt, und wir zurzeit keinen Grund haben, an der Bedeutung dieser Substanz bei der Entstehung der Veränderungen in den Kaninchengefäßen zu zweifeln.

Die Gefäßveränderungen treten schon nach ganz geringen Dosen ein. So fand *Braun*, daß man schon nach einmaliger Injektion von 0·1 *mg* Adrenalin mehrere verkalkte Herde in der Aorta vorfinden kann und daß man nach wiederholter Injektion von 0·001 *mg* des *Clin*schen Adrenalins, ja selbst von Bruchteilen dieser Quantität, am besten in der Lage ist, die Anfänge der Veränderung, den Entstehungsmodus der „Adrenalinsklerose" zu studieren.

Im großen und ganzen kann man sagen, daß die Veränderungen bei älteren Tieren leichter auftreten als bei jüngeren[2]), daß es zweifellos individuelle Eigentümlichkeiten und Rasseunterschiede[3]) gibt, aber keinen Unterschied des Geschlechtes *(Bennecke)*, daß ferner die Nahrung eine gewisse Rolle spielt[4]) *(v. Koranyi)*.

Die Veränderungen sind, falls man mit kleinen Dosen arbeitet, über das ganze Gefäßsystem verteilt *(Braun)*. Die meisten Autoren, welche große Dosen verwendet hatten, beschrieben nur Veränderungen der Aorta. Am frühesten und stärksten scheint immer die Aorta thoracica verändert

---

[1]) *Klotz* und *Bennecke* meinen, daß der hohe Kalkgehalt des Kaninchenblutes hierbei von großer Bedeutung sei.

[2]) *Josué* meint, daß junge Kaninchen sich dem Adrenalin gegenüber refraktär verhalten. *O. Loeb* und *Githens* bestätigen diese Angabe, während *Bennecke* derselben widerspricht.

[3]) Feinere Rassen und Albinos besitzen eine geringere Widerstandsfähigkeit *(Bennecke)*.

[4]) Nach *v. Koranyi* sind mit Rüben ernährte Kaninchen widerstandsfähiger als mit Hafer gefütterte.

zu sein, und zwar hauptsächlich in ihrem oberen Abschnitte, seltener und in geringerem Grade wurde auch die Bauchaorta verändert gefunden. Nach *v. Rzentkowski* werden die Abgangsstellen der Äste bevorzugt.

Die makroskopischen Beschreibungen der Autoren stimmen im großen und ganzen mit der ursprünglichen Schilderung von *Josué* überein.

Es entwickeln sich zunächst stippchenförmige, weißliche, bis stecknadelkopfgroße, gekörnte Stellen an der Aorteninnenfläche, welche allmählich zu beetförmigen oder streifigen Plaques zusammenfließen und schon frühzeitig Verkalkung aufweisen. Schon die stecknadelkopfgroßen Herde zeigen eine dellige, näpfchenförmige Form. Schließlich entstehen napfförmige, rundliche oder ovale, aneurysmatische Ausbuchtungen, zwischen welchen oftmals derbe, kalkige Leisten bestehen bleiben. Auch diffuse Verkalkungen kommen vor, sind jedoch im allgemeinen selten.

Die anfänglichen histologischen Veränderungen *(Braun)* bestehen in einer serösen Durchtränkung der Media, Wucherung und hypertrophischen Veränderungen der Gefäßmuskulatur, Schädigung der elastischen Elemente der Gefäßwand, vor allem der Lamina elastica interna, mit konsekutiven, wahrscheinlich kompensatorischen Wucherungen dieser Gewebsteile. Die Schädigung der muskulären Anteile dieser Gefäßwand ist in ihren Anfängen überaus schwer zu qualifizieren. Jedenfalls bestehen schon sehr frühzeitig Auflockerung des Gewebes, Kernveränderungen und Faserverdickungen, welch letztere wohl schon als kompensatorische Veränderungen zu betrachten sind. An den Gefäßen von muskulösem Typus ist jedenfalls die Intimaveränderung, „hyperplastische Intimawucherung", zumeist schon deutlich, wenn die Media nur wenig befallen erscheint. In späterem Verlaufe nimmt die Intimawucherung in beiden Gefäßtypen einen degenerativen Charakter an.

Schließlich kommt es zu einer Nekrose der Muskelzellen (*Erb, Torri, Fischer*, *Hedinger, Lissauer, Kulbe, Ziegler, Saltykow* u. a.), herdförmigen Verkalkungen und den verschiedenen Veränderungen an den elastischen Fasern. Die Frage, ob die Muskelveränderung durch eine fettige Degeneration eingeleitet wird, ist verschieden beantwortet worden. In positivem Sinne haben sich *Klotz, Saltykow*, *Pearce* und *Stanton, Lissauer* und *Bennecke* geäußert, während *Fischer, D'Amato* und *Flagella,* sowie *Scheidemandel* niemals Fett gesehen haben.

Im Bereiche der Herde erscheinen die elastischen Lamellen oft gestreckt, ihr normaler welliger Lauf schwindet, es treten „gekörnte, elastische Fasern" auf, in weiterem Verlaufe (bei stärkerer Läsion) kann es zur Zerreißung der elastischen Lamellen, besser gesagt zur Frakturierung derselben, schließlich zu Zerfall, Zerbröckelung, Aufsplitterung und Schwund kommen. Auch fettige Degeneration der elastischen Fasern wird beschrieben *(Klotz)*.

Verkalkung ist oft schon sehr frühzeitig vorhanden. Nach *Trachtenberg* und *Miesowicz* kommt auch Knorpelbildung vor. Die verkalkten Herde sind anfangs zumeist scharf gegen das gesunde Gewebe abgesetzt. Wo die Media ganz zerstört ist, bildet sich allmählich eine tiefe und fortschreitende Ausbuchtung der Wand, ein Aneurysma aus. Rings um die Mediaherde und um die dort vorhandenen Kalkplatten treten später zellige Wucherungen auf, die als leukozytäre, lymphozytäre Infiltration, Granulationsgewebe, Proliferation von Muskelzellen qualifiziert werden. Nach eigener Erfahrung

(Biedl und *Braun)* kommen alle diese Veränderungen vor. Auch Riesenzellen sind zweifellos mit Recht beschrieben worden. Die hypertrophischen Muskelfasern sehen oft, namentlich im Durchschnitte, Knorpelzellen überaus ähnlich. In späteren Stadien des Prozesses tritt Bindegewebsbildung auf *(Ziegler)*, ferner diffuse Sklerose, fibröse Umwandlung der Media *(Scheidemandel, Torri)*, reaktive Entzündung, Mesarteriitis, Endarteriitis *(B. Fischer)*.

Die Intimaveränderungen bestehen anfänglich in Endothelwucherungen *(Erb, Kulbe, Saltykow)*, fettiger Degeneration in den vermehrten Endothelien *(Saltykow, Klotz)*, bindegewebiger Verdickung der Intima *(Papadia, Waterman)*. Nach *K. Ziegler* hat die Intimawucherung bloß kompensatorische Bedeutung, sie gleicht die Unebenheiten der Innenfläche aus. Dies trifft jedoch zweifellos nur für einen Teil der Fälle zu. In kleineren Gefäßen hat *F. Falk* an den durch den Prozeß ausgebuchteten Partien oft Proliferationsvorgänge der Intima und Wucherungen ihrer Bestandteile gesehen. Häufig sieht man Spaltungen der Lamina elastica interna und Auftreten von Kernen (glatter Muskulatur) in der Intima der kleinen Gefäße, wo Mediaveränderungen (Auflockerung) höchst undeutlich oder anscheinend überhaupt nicht zu verzeichnen sind *(Braun)*. Stellenweise etablieren sich in den der Adventitia angrenzenden Mediateilen stärkere Bindegewebszüge *(Falk)*.

K. Ziegler erklärt das herdweise Auftreten der Erkrankung durch die Beteiligung der Vasa vasorum. In bezug auf die primäre Lokalisation der Prozesse sind bis auf *Loeper, Papadia* und *Boveri* sämtliche Autoren darüber einig, daß die Mediaveränderung das Wesentliche, die Intimaveränderung das Sekundäre ist. Ob diese Regel auch für die kleinen Gefäße durchgehende Bedeutung besitzt, kann man derzeit noch nicht mit voller Sicherheit sagen. Das zuerst befallene Gewebe ist die Gefäßmuskulatur (*B. Fischer, Falk* u. a.). Nach *v. Rzentkowski, Marchand, Scheidemandel, Trachtenberg* jedoch sind die elastischen Anteile der Gefäßwand die Stellen der ersten Lokalisation.

Als pathogenetische Faktoren beim Zustandekommen der Arterienveränderungen kommen die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins und die toxische Wirkung auf die Gefäßwand, vielleicht eine direkte Beeinflussung der Vasa vasorum in Betracht.

Der Befund ähnlicher Veränderungen in der Pulmonalarterie und in den Venen *(D'Amato)* sowie in den Lymphgefäßen *(Donzello* und *Vito Tardo)*, wo die Druckverhältnisse durch das Adrenalin eine wesentliche Änderung kaum erfahren dürften, spricht gegen die ausschließliche pathogenetische Bedeutung der Drucksteigerung. Ferner sahen *L. Braun* und nach ihm *Waterman* die gleichen Arterienveränderungen, wenn sie ein Gemisch von Adrenalin und Amylnitrit injizierten und auf diese Weise jedwede Blutdrucksteigerung ausschalteten. Die gleichen Resultate erhielt man in Versuchen von gleichzeitiger Injektion des Adrenalins mit anderen drucksenkenden Substanzen, so *Boveri* nach Adrenalin plus Opothyreoidin, *Mironescu* nach Adrenalin und Euphthalmin, einer Substanz der Atropingruppe.

B. Fischer konnte nachweisen, daß man mit vielen Substanzen, welche nicht blutdrucksteigernd wirken, bei entsprechender Applikation gleichfalls Gefäßveränderungen herbeiführen kann. Solche Substanzen sind: Große Mengen physiologischer Kochsalzlösung, Salz-, Phosphor-, Milchsäure, phos-

phorsaurer Kalk, Kaliumbichromat, Urannitrat, Chloralamid, Phloridzin, Trypsin, Pepsin, Thyreoidin, Mamma siccata. Allerdings läßt sich durch diese Substanzen niemals ein so hoher Grad von Gefäßveränderung erzeugen wie durch Adrenalin.

Für die toxisch-chemische Wirkung des Adrenalins sprechen ferner die Versuche von *Falk*, dem es gelang, ohne Rücksicht auf die durch Adrenalin bewirkte Blutdrucksteigerung die danach auftretende Gefäßerkrankung zu hemmen oder zu steigern, indem er Substanzen mitinjizierte, die den Blutdruck nicht beeinflussen, sondern nur chemisch wirken konnten.[1]) Nach *Falk* ist die wiederholte vorübergehende Blutdrucksteigerung und funktionelle Überlastung der Gefäßmuskulatur für das Zustandekommen der Gefäßnekrose als prädisponierendes und präparatorisches Moment notwendig. „Blutdrucksteigerung allein führt nie zu so schwerer Schädigung der Media, zu diesen regressiven Störungen, vielmehr würde man als Folge einer Mehrleistung an und für sich eine allmählich Hypertrophie der Wandschichten erwarten." In diesem Sinne interpretiert dann *Falk* auch das Resultat der Versuche, in welchen durch wiederholte rein mechanische Blutdrucksteigerung mit Hilfe der Kompression der Bauchaorta und durch gleichzeitige Injektion von Gummi-Gutti oder Crotonöl Gefäßveränderungen auftraten, die denen der Adrenalin-Arterionekrose vollkommen glichen.

Den Einfluß der reinen Drucksteigerung auf die Wandbeschaffenheit der Gefäße habe ich in Gemeinschaft mit *L. Braun* geprüft und gefunden, daß wiederholte Kompressionen der Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterie beim Kaninchen, sowie bei Schafen und Affen Läsionen der Gefäße erzeugen, welche im großen und ganzen jenen Veränderungen analog sind, welche durch Adrenalin hervorgerufen werden können. Auf Grund besonderer Versuchsanordnungen gelangten wir zu der Folgerung, daß nicht die Drucksteigerung allein, sondern die mit der plötzlichen Druckänderung einsetzenden starken Schwankungen im Arteriensystem, durch welche die Elastizität der Gefäßwand in besonderer Weise in Anspruch genommen wird, für die Gefäßschädigung verantwortlich zu machen sind.[2])

Schwere Veränderungen an der Kaninchenaorta nach wiederholter Kompression der Bauchaorta beschrieb auch *W. Henwood Harvey*, während *Klotz* solche nach wiederholter kopfabwärts Suspension von Kaninchen vorfinden konnte.

Durch diese Versuche wird die wichtige Rolle der geänderten hämodynamischen Verhältnisse beim Zustandekommen von Gefäßwandläsionen erwiesen und die Beteiligung dieses Faktors bei der Genese der Adrenalinsklerose wahrscheinlich gemacht. Die Erfahrung, daß andere

---

[1]) Nach Mitinjektion chemotaktisch wirkender Substanzen wie abgetöteten Staphylokokkenleibern, Pyocyaneusprotein, Terpentinöl, Aleuronat, Sesamöl wurde die Arterionekrose gehemmt oder gehindert, durch subkutane Injektion von Krotonöl, Gummi-Gutti oder Bakteriengifte enorm gesteigert. *Falk* meinte, daß die Lymphvermehrung für das Ausbleiben der Adrenalinarterionekrose verantwortlich zu machen sei. Nachdem *Biedl* und *Offer* gezeigt hatten, daß lymphagoge Substanzen die glykosurische Wirkung des Adrenalins zu hemmen vermögen, hat dann *Falk* auch nach Injektion von Blutegelextrakt, wobei der Lymphstrom gesteigert war, das Auftreten der Gefäßveränderungen vermißt.

[2]) Unsere ausführliche Mitteilung über die „Kompressionssklerose" erscheint in den Sitzungsberichten der k. Akad. d. Wissensch. in Wien.

blutdrucksteigernde Substanzen, wie Digalen, Digitoxin, Strophantin, Chlorbaryum, Ergotin, Nikotin, Formaldehyd, ähnliche Gefäßveränderungen hervorrufen können, spricht in dem gleichen Sinne, obwohl hier das Mitwirken chemisch-toxischer Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann.

Trotz der zahlreichen Untersuchungen ist ein abschließendes Urteil über die Pathogenese der Adrenalinsklerose bisher nicht zu geben. Die Drucksteigerung und die Druckschwankung auf der einen Seite und die toxische Schädigung der Gefäßwand auf der anderen Seite dürften hierbei mitkonkurrieren.

In diesem Sinne sprechen auch meine in der letzten Zeit ausgeführten Vergleichsversuche über die Gefäßveränderungen, welche durch l- und d-Suprarenin erzeugt werden können. Sie ergaben, daß nicht nur die blutdrucksteigernde Linkskomponente, sondern auch das wegen seiner Ungiftigkeit in größeren Dosen anwendbare Rechtssuprarenin in Mengen, welche den Blutdruck gar nicht verändern, schwere sklerotische Veränderungen an den Gefäßen hervorrufen. Ein immunisatorischer Effekt einer vorangehenden Behandlung mit subkutan injiziertem Rechtssuprarenin gegenüber späteren intravenösen Injektionen von Linkssuprarenin konnte niemals wahrgenommen werden. Bei den Gefäßalterationen nach d-Suprarenin handelt es sich zweifellos um eine toxische Schädigung mit einer Substanz, deren Affinität zu gewissen Bestandteilen der Gefäßwand durch den früher erwähnten Versuch von *A. Fröhlich* nahegelegt wird.

Über den Einfluß verschiedener Körperzustände auf das Zustandekommen der Gefäßerkrankung wäre Folgendes zu sagen.

Schwangere Tiere scheinen gegen das Adrenalin weniger empfindlich zu sein *(Loeb* und *Githens, Loeper, Boveri, v. Koranyi).* Sicher wird das Auftreten von Veränderungen durch die Schwangerschaft nicht begünstigt, ebensowenig durch die Kastration *(Thevenot),* durch Kachexie *(L. Loeb* und *Githens*, *Pic* und *Bonnamour)* oder Ermüdung *(Thevenot).* Die Laktation vermindert die Resistenz gegen das Adrenalin *(Pic* und *Bonnamour, Thevenot).* In bezug auf das Verhalten von thyreoidektomierten Tiere, sind die Meinungen geteilt. Alles in allem genommen, haben die Versuche über den Einfluß verschiedener Körperveränderungen auf die Entwicklung der Adrenalingefäßerweiterung bis jetzt wesentliche Aufklärungen nicht gebracht.

Die medikamentöse Beeinflußbarkeit der Adrenalingefäßveränderung ist vielfach studiert worden. In erster Reihe wurde das Jod in dieser Richtung geprüft.

v. Koranyi fand, daß gleichzeitige Adrenalin-Jodapplikation das Auftreten der Adrenalin-Gefäßveränderungen hemmt. *Boveri* gelangte zu dem gleichen Resultate, *Biland* fand das Gegenteil: Jodkali und Suprarenin zusammen begünstigen das Auftreten der Aortenveränderung. *Hedinger, Loeb* und *Fleischer* sowie *Kalamkarow* bestätigen die Befunde *Bilands* an der Hand eines sehr großen Materials, während *Klienenberger* eine Verhinderung der Adrenalinwirkung durch Jod nicht zu konstatieren vermochte. Die hemmende Wirkung des Jodipins auf die Ausbildung der Adrenalinsklerose beruht auf seinem Gehalte an Sesamöl *(Schrank).* Nach *Mansfeld* soll die gleichzeitige Anwendung von Cholin die Adrenalingefäßveränderungen hintanzuhalten imstande sein.

Aus naheliegenden Gründen haben fast alle Autoren, welche sich mit der Frage der Adrenalingefäßveränderung beschäftigten, auch das Verhältnis dieser Veränderung zur Arteriosklerose des Menschen erwogen und diskutiert.

Die diesbezüglichen Anschauungen der Autoren sind aber recht widersprechend. *Josué*, *Loeper*, *Gouget*, *Gilbert* und *Lion*, *Boveri*, *Braun* u. a. identifizieren die beiden Krankheitsbilder mehr oder weniger, während andere wie *Fischer*, *v. Rzentkowski*, *Scheidemandel*, *Hedinger*, *D'Amato*, *Lissauer*, *Loeb*, *Klotz*, *Saltykow* u. a. die Verschiedenheit der Veränderungen hervorheben.

Gewisse Analogien, vor allem mit der Mediaverkalkung (der menschlichen Arteriosklerose) werden von vielen (*v. Erb*, *Biland*, *Bennecke*, *Klotz*, *Marchand*, *Saltykow* u. a.) ausdrücklich zugegeben.

Das Adrenalin ein Sekretionsprodukt des Adrenalsystems.

Nachdem wir das Adrenalin als eine chemisch wohl definierte Substanz kennen gelernt haben, welche bereits in minimalen Mengen bestimmte physiologische Wirkungen entfaltet, müssen wir zunächst an die Erörterung der Frage herantreten, ob diese Substanz intravital entsteht und in den Kreislauf gelangt oder ob sie nur einen postmortal entstandenen Stoff darstellt.

Zunächst wäre die Vorfrage zu erledigen, in welchen der beiden Nebennierensysteme das Adrenalin sich vorfindet. Diesbezüglich wurde schon erwähnt, daß *Vulpian* und *Virchow* die, wie wir heute wissen, für das Adrenalin charakteristischen Farbenreaktionen nur an die Nebennierenmarksubstanz, an jenes Gewebe geknüpft fanden, von welchem dann *Henle* nachwies, daß es in wässerigen Lösungen von Chromsäure und chromsauren Salzen eine Braunfärbung annimmt. *Oliver* und *Schäfer* fanden dann, daß die charakteristische Nebennierenextraktwirkung ausschließlich dem Extrakte der Marksubstanz zukommt, während der Extrakt der Rindensubstanz wirkungslos ist. *Langlois* sowie *S. Vincent* zeigten, daß nur die Nebennierenextrakte jener Tiere, welche eine aus Rinde und Mark aufgebaute Nebenniere besitzen, blutdrucksteigernd wirken. *Vincent* fand die Extrakte der sog. Suprarenalkörper *(Balfour)* von Selachiern physiologisch wirksam und konnte mit *Moore* in diesen Extrakten die für das Chromogen des Nebennierenmarkes charakteristischen chemischen Reaktionen nachweisen. Die Extrakte der Interrenalkörper waren, wie *Vincent* meint, infolge der Beimengung von Medullarsubstanz teilweise wirksam, Extrakte der *Stannius*schen Körperchen von Teleostiern völlig wirkungslos. Hierbei erstreckte sich die Prüfung nur auf die Feststellung der Giftigkeit.

Ich fand dann, daß dem Extrakte der Adrenalorgane der Selachier alle für das Adrenalin charakteristischen physiologischen Wirkungen zukommen. Hervorzuheben wäre, daß bei der Registrierung des Blutdruckes von Torpedo und Raja nach der Injektion von Adrenalorganextrakten in die Kiemenarterien bei diesen Tieren ebenso eine Blutdrucksteigerung zu beobachten ist wie nach Adrenalin. *Biedl* und *Wiesel* zeigten endlich, daß auch die Extrakte extrakapsulärer chro-

maffiner Gewebe, speziell der Nebenorgane des Sympathicus an der Bauchaorta des Kindes *(Zuckerkandl)* eine durch Kontraktion peripherer Gefäße und verstärkte Herztätigkeit bedingte arterielle Drucksteigerung erzeugen. Sie fanden hierbei, daß die Substanz auch eine vorübergehend das rechte, dann aber auch das linke Herz schädigende Wirkung ausübt, welche sich im Auftreten von arhythmischen Schlägen manifestiert. Sie betonten demnach in Übereinstimmung mit *A. Kohn*, daß die als Nebennierenextraktwirkung bezeichnete spezifische physiologische Reaktion dem Extrakte der chromaffinen Zellgruppen zukommt. Auf Grund dieser Ergebnisse ist es kaum zu bezweifeln, daß das Adrenalin einen chemischen Bestandteil jenes Gewebes bildet, welches sich histologisch durch die Chromaffinität seiner Zellen auszeichnet und welches wir als **Adrenalgewebe** bezeichnet haben.

Über die Menge des Adrenalins in der Nebenniere und in den freien Anteilen des Adrenalsystems kann bereits die histologische Untersuchung einen gewissen Aufschluß gewähren. Die Chromaffinität der Adrenalzellen, die Eigenschaft ihres Zellplasmas sich nach geeigneter Fixation mit Chromsalzen braun oder gelbbraun zu imprägnieren, kann als Maßstab ihres Adrenalingehaltes benützt werden.

Als geeignete Fixationsflüssigkeiten können Kaliumbichromatformalingemische *(Kohn, Wiesel)* benützt werden. Die Objekte müssen aber in möglichst frischem Zustande in diese Flüssigkeit eingebracht werden, denn postmortal verschwindet die Chromreaktion auffallend rasch, und die Chromierung der Zellen gelingt nach 12 oder maximal 30 Stunden nicht mehr. Weiters ist zu berücksichtigen, daß sich nicht alle Zellen gleichmäßig chromieren, und daß die Chromierbarkeit keineswegs immer parallel gehen muß mit dem nach anderen Methoden nachgewiesenen Adrenalingehalte. Bei den Versuchen von *Schur* und *Wiesel*, wo sich nach länger dauernder Narkose beim Kaninchen eine Abnahme und völliges Verschwinden der Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes zeigte, fand ich Inkongruenzen zwischen Chromierbarkeit und blutdrucksteigernder Wirkung der betreffenden Nebennierenextrakte. Ein Extrakt war beispielsweise noch in fast unveränderter Intensität drucksteigernd, während die Chromierbarkeit derselben Nebenniere stark vermindert war. Ob in solchen Fällen die Chromreaktion wegen der zu geringen Menge von Adrenalin unzureichend ist oder ob es sich um nicht chromierbare Vorstufen des Adrenalins handelt, bleibt zunächst unentschieden. Wie dem immer sei, solche Befunde weisen darauf hin, daß die *Henle*sche Chromreaktion im besten Falle nur zur vorläufigen Orientierung über den quantitativen Adrenalingehalt dienen kann.

Die Menge des in den Nebennieren enthaltenen Adrenalins zahlenmäßig festzustellen hat zuerst *Batelli* versucht. Zu diesem Zwecke verwendete er eine eigens ausgearbeitete kolorimetrische Methode mit Eisenchlorid, die allerdings nur eine approximative Wertbestimmung des Adrenalins gestattet. *Batelli* und seine Schülerin *S. Ornstein* bestimmten auch den Adrenalingehalt der Nebennieren beim Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen durch die Auswertung der blutdrucksteigernden Effekte des Extraktes. Aus diesen Untersuchungen ging hervor, daß der Adrenalingehalt beider Nebennieren nur beim Hunde und beim Kaninchen eine annähernd gleiche ist, während beim Meerschweinchen bald die rechte, bald die linke Nebenniere mehr von dieser Substanz enthält. Bei den erstgenannten Tierarten

konnte auch nachgewiesen werden, daß die Exstirpation der einen Nebenniere wenigstens innerhalb der nächsten Tage zu einer Änderung des Adrenalingehaltes der anderen nicht führt. Beim Hunde ist zuweilen eine Abnahme im Paarling zu konstatieren.

Aus den Tabellen von *Batelli* ist ersichtlich, daß ein Gramm Nebennierensubstanz durchschnittlich ein Milligramm oder etwas mehr Adrenalin enthält. Bei der Rindernebenniere ließ sich berechnen, daß in 18 *g* Nebennierensubstanz im Mittel 4·3 *g* Marksubstanz und 0·031 *g* Adrenalin enthalten waren, so daß die Marksubstanz einen durchschnittlichen Adrenalingehalt von 0·75% aufwies.

Nach *Batelli* ist der Adrenalingehalt der Nebennieren auf 1000 *kg* Körpergewicht berechnet:

Mensch	0·0603 *g*	Adrenalin pro 1000 *kg*
Rind	0·074—0·077 *g*	„
Pferd	0·0816—0·120 *g*	„
Schaf	0·115—0·121 *g*	„
Schwein	0·078—0·084 *g*	„
Hund	0·0666—0·116 *g*	„
Kaninchen . . .	0·083 *g*	„
Meerschweinchen .	0·229 *g*	„

Aus diesen Zahlen, welche natürlich nur einen approximativen Wert besitzen können, geht hervor, daß der Adrenalingehalt bei verschiedenen Tieren auf das Körpergewicht bezogen ein annähernd gleicher ist und nur das Meerschweinchen eine Ausnahme bildet, indem hier die Adrenalinmenge die doppelte oder fast dreifache der bei anderen Tieren vorfindlichen beträgt.

Quantitative Adrenalinbestimmungen mit Hilfe der neueren verbesserten chemischen Methoden liegen noch nicht vor. Über Differenzen im Adrenalingehalte der Nebennieren unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen sind die folgenden Angaben vorhanden.

Langlois und *Rehns* fanden, daß die Nebennieren von Föten aus dem Ende der ersten Schwangerschaftshälfte bereits blutdrucksteigernde Extrakte liefern und auch positive Eisenchloridreaktionen geben. Nach der Chromreaktion beurteilt, dürften die außerhalb der Nebenniere liegenden Anteile des Adrenalsystems beim Embryo früher einen Adrenalingehalt erlangen, als die Zellen der Marksubstanz (*Wiesel*).

Daß auch physiologische Zustandsänderungen auf den Adrenalingehalt der Nebenniere einen Einfluß ausüben können, zeigten zuerst *Batelli* und *Roatta*, indem sie bei Hunden, welche sie durch stundenlanges Laufenlassen in einer Tretmühle bis zur völligen Erschöpfung ermüdeten, eine Verminderung des Adrenalingehaltes in der Nebenniere auf ungefähr ein Drittel der normalen Minimalwerte nachweisen konnten. War die Muskelarbeit von einer Muskelruhe von einigen Stunden Dauer gefolgt, dann stieg der Adrenalingehalt wieder an und erreichte sogar die Norm weit übertreffende Werte.

Schur und *Wiesel* bestätigten diesen Befund, indem sie nach 6- bis 7stündigem Laufen der Hunde im Göpel eine deutliche Abnahme und völliges Verschwinden der Chromierbarkeit der Markzellen, ein Verschwinden der Eisenchloridreaktion und der mydriatischen Wirkung des Nebennieren-

extraktes konstatierten. Mit Hilfe der letzteren Reaktionen konnten sie nachweisen, daß zu gleicher Zeit das Blut stark adrenalinhältig wird. Nach *Schur* und *Wiesel* soll ferner durch längerdauernde Narkosen mit Äther, Chloroform oder Billrothmischung bei Kaninchen eine Abnahme beziehungsweise Verschwinden des Adrenalins und der Chromierbarkeit der Marksubstanz, sowie ein Übergang des Adrenalins in das Blut nachzuweisen sein. *Kahn* konnte allerdings die Befunde *Schur* und *Wiesel*s weder bei der Muskelarbeit noch bei der Narkose bestätigt finden.

Ein großes Interesse beansprucht das Verhalten des Adrenalingehaltes der Nebenniere unter pathologischen Verhältnissen. Die Veränderungen der Nebennieren bei einzelnen Infektionskrankheiten sind schon lange bekannt und experimentell studiert. *Roux* und *Yersin* beschrieben die hochgradige Hyperämie der Meerschweinchennebenniere bei experimenteller Diphtherieinfektion oder Intoxikation. *Charrin* und *Langlois* fanden nach Injektion von Pyocyaneustoxin starke Hyperämie und Volumszunahme der Nebennieren und *Pettit* konnte degenerative Veränderungen histologisch nachweisen. Schwere Veränderungen der Nebennieren, namentlich Nekrosen und Blutungen, fand *Bogomolez* nach Infektion mit Diphtheriebazillen, *Tscherwenzow* mit Pestbazillen, *Labzine* mit Streptokokken.

Die hyperämischen Nebennieren enthalten nach *Langlois* noch die aktive blutdrucksteigernde Substanz in anscheinend unverminderter Menge, während die nach chronischen Infektionen auf das Dreifache bis Vierfache des normalen Volumens vergrößerten Nebennieren völlig unwirksame Extrakte liefern. Die Nebennieren von mit Diphtherietoxin vergifteten sowie durch Injektion von anderen Bakteriengiften (Tuberkulose, Typhus) getöteten Kaninchen enthalten nach *Luksch* keine blutdrucksteigernde und pupillenerweiternde Substanz. Dieser Autor fand, daß auch die Nebennierenextrakte von urämischen oder mit Phosphor vergifteten Tieren wirkungslos sind, während nach Hunger und Fieber, nach Salzsäurevergiftung sowie nach Durchschneidung des Rückenmarkes die Extrakte wirksam blieben.

Schur und *Wiesel* fanden nach doppelseitiger Nephrektomie und Keilexzisionen aus den Nieren Adrenalin im Blute und eine Änderung der Chromierbarkeit der Nebennieren, indem neben stark chromierbaren auch achromaffine Zellhaufen im Nebennierenmarke nachzuweisen waren. Nach länger dauernden Nierenschädigungen kann man Bilder des Nebennierenmarkes sowie der freien chromaffinen Körper antreffen, welche auf eine Hypertrophie dieser Gewebe hinweisen.

Molnár und *Goldzieher* fanden bei Kaninchen nach subkutanen Injektionen von Nierenbrei Adrenalin im Blute und bei der histologischen Untersuchung von Nebennieren von 30 Fällen von chronischer Nephritis beim Menschen Anzeichen der Hypertrophie.

Systematische Untersuchungen über den Adrenalingehalt der Nebennieren bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen liegen noch nicht vor. Insbesondere fehlen auch noch genauere Angaben über den Adrenalingehalt der Nebenniere bei der *Addison*schen Krankheit. Ich fand in zwei *Addison*-Fällen die Extrakte der stark destruierten Nebennieren bei der intravenösen Injektion ohne Wirkung auf den Blutdruck. Bei einem von *Neusser* klinisch als Überfunktion der Nebennieren aufgefaßten Falle fand ich das Extrakt der karzinomatös degenerierten Nebenniere überaus stark

wirksam. Ebenso lieferte ein von Kollegen *Störk* mir von einem Falle von hochgradiger Herzhypertrophie übergebenes Nebennierenstück einen auffallend stark blutdrucksteigernden Extrakt, während ich die Extrakte von Hypernephromen stets unwirksam fand.

Die vorgebrachten Daten über Variationen des Adrenalingehaltes der Nebennieren weisen schon mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß diese Substanz im Gewebe der Nebennieren produziert wird.

Die Frage der intravitalen Entstehung und ständigen Abgabe durch die Venen des Organes war übrigens bereits durch eine Angabe von *Vulpian* im bejahenden Sinne beantwortet. *Vulpian* fand, daß das aus den Nebennierenvenen ausströmende Blut jene Substanz enthält, welche mit Eisenchlorid Grünfärbung gibt. *Cybulski* konnte dann durch die blutdrucksteigernde Wirkung des Nebennierenvenenblutes den Beweis erbringen, daß die wirksame Substanz fortwährend in der Nebenniere gebildet und in die Blutbahn abgegeben wird. Seine Angaben sind von verschiedenen Seiten *(Langlois, Biedl, Dreyer)* bestätigt und überdies noch gezeigt worden, daß die Produktion der aktiven Substanz in der Nebenniere dem Einflusse des Nervensystems unterworfen ist *(Biedl)*. *Ehrmann* konnte dann mit seiner viel empfindlicheren Reaktion am enukleierten Froschauge den kontinuierlichen Austritt des Adrenalins aus der Nebenniere in den Kreislauf feststellen. Er konnte zeigen, daß die Substanz bei verschiedenen Tierarten in wechselnder, bei den verschiedenen Individuen derselben Tierart in annähernd gleicher Konzentration aus den Nebennieren ausströmt. Bei Katzen ist die Adrenalinmenge geringer, bei Kaninchen größer. *Ehrmann* nimmt an, daß im allgemeinen die Tiere gegen das Adrenalin um so empfindlicher sind, je mehr sie hiervon selbst in den Kreislauf abgeben. Beim Kaninchen entspricht die im Nebennierenvenenblute enthaltene Adrenalinmenge einer Adrenalinlösung, die zwischen 1 : 1,000.000 und 1 : 10,000.000 gelegen ist, also etwa 0·0000005 *g* im Kubikzentimeter Blutserum.

Waterman und *Smit* fanden, daß das Serum des Blutes der Vena cava nur in unverdünntem Zustande mydriatisch wirksam ist und schätzen die Menge des Adrenalins auf 0·000001 *g* pro Kubikzentimeter Kavablut. Diese Autoren konnten bei elektrischer Reizung der Nebenniere, wobei die zahlreich eintretenden sympathischen Nervenfasern erregt werden, ein Ansteigen des Adrenalingehaltes im Kavablute nachweisen, denn es erwies sich jetzt bereits das zehn- bis zwölffach verdünnte Serum pupillenerweiternd.

Der Sekretionsvorgang in der Nebenniere bildete auch in morphologischer Richtung schon frühzeitig Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Hier beschäftigt uns zunächst die Frage nach der Tätigkeit des chrombraunen Adrenalgewebes. *Stoerk* und *v. Haberer*, welche den Sekretionsvorgang bei gesteigerter Arbeitsleistung, bei der Hypersekretion wie sie bei der kompensatorischen Hypertrophie der Nebenniere eintritt, unter besonders günstigen Bedingungen studiert haben, brachten uns über das sekretorische Bild der Marksubstanz der Nebenniere wesentliche Aufklärungen.

Nachdem das gesamte Adrenalsystem überall den gleichen Aufbau zeigt, dürften wohl die im Nebennierenmarke erhaltenen Befunde den **Typus des Sekretionsvorganges im Adrenalgewebe** darstellen. In allen Fällen, ob es als Nebennierenmark, als selbständiges oder im sympathischen Nervensystem versprengtes Körperchen auftritt, besteht das Adrenalgewebe

immer aus Strängen und Ballen von Zellen, welche, von einem zarten bindegewebigen Gerüste zusammengehalten, ein weitmaschiges Netz bilden. Überall liegen die Parenchymzellen innig den Blutgefäßen an und sind selten noch durch zarte bindegewebige Umhüllungen, zumeist nur allein durch die Endothelmembran von dem Lumen der Kapillaren oder der venösen, eventuell sinusartig erweiterten Gefäße getrennt. Das Zellprotoplasma der lebenden chrombraunen Zellen enthält äußerst feine, bei manchen Tierarten gröbere Granula teils in dichter Lagerung, teils in lockerer Anordnung, die nicht so stark lichtbrechend sind als Fettkörnchen, sich in Wasser und Alkohol lösen, aber in Äther, Eisessig sowie in ätherischen Ölen und Xylol unlöslich ist. Die Granula sind im Nativpräparate kaum deutlich, sie färben sich auch nach keiner Methode befriedigend, am besten noch mit Eisenhämatoxylin blaßgrau. In ungefärbtem Zustande sind sie noch am deutlichsten in *Müller*-Formol- oder Osmiumpräparaten erkennbar. Bei Anwendung der *Zenker*schen Fixation gelingt es auch zuweilen eine gute Eosinfärbung zu erzielen. Nach *Poll* haben diese Granula eine gewisse Verwandtschaft zu Kernfarbstoffen. Mit *Ziehl*scher Lösung färben sie sich blaßrosa, nach *van Gieson*s Methode lackfarben, mit Methylenblau-Eosin mauvefarben, mit *Unna-Pappenheim*s Methylengrün-Pyroningemisch grünlich.

Diese feinen Granula sind in erster Reihe die Träger der für das Adrenalin charakteristischen Eisenchlorid- und Chromreaktion. Mit Eisenchlorid erhält man allerdings im mikroskopischen Präparate keine einwandfreien Bilder, mit chromhältiger Fixationsflüssigkeit (Chromformol) bekommt man aber eine charakteristische Gelb- bis Braunfärbung dieser Körnchen, die sich aber weder auf alle Zellen noch in der einzelnen Zelle auf alle Granula gleichmäßig erstreckt.

Für die von *Ciaccio* vertretene Ansicht, daß die Granula zweierlei Art sind, daß sie sich zunächst mit Chrom bräunen und dann erst in den eisengrünenden Zustand, der somit das Endprodukt der Sekretion darstellt, umbilden, sind weder genügende Beweise, noch mit Rücksicht darauf, daß das Adrenalin selbst beide Reaktionen gibt, zwingende Gründe vorhanden.

Außer den feinsten Granulis wurden noch andere Zelleinschlüsse beschrieben, so Pigmentkörnchen, lipoide Körnchen usw. *Stoerk* und *v. Haberer* haben das Vorkommen von großen Stäbchen und keilförmigen Granulis, die sich mit Eisenhämatoxylin schwärzen und in einer eigenartigen Anordnung im Zellprotoplasma vorkommen, nachgewiesen, doch ist die Beziehung dieser Zelleinschlüsse zu dem Sekretionsprozeß und damit ihre biologische Bedeutung noch keineswegs klar.

Der Sekretionsvorgang des Adrenalins soll nach *Stoerk* und *v. Haberer* so vor sich gehen, daß die feinen Granula das chrombraune Sekret bereiten, sich damit zunehmend stärker beladen und von einer gewissen Sekretionshöhe ab dasselbe an das intragranuläre Plasma abgeben. Dieses Zellplasma, das sich durch starke Basophilie auszeichnet, wird mit chrombraunem Sekret durchtränkt und gibt in diesem Stadium auch die diffuse Eisenchloridreaktion. Auch der Kern der Adrenalogenzellen, welcher durch seine Chromatinarmut und seine eigenartige Lage an jener Zellfläche, welche von dem angrenzenden Blutgefäße abgekehrt ist, gekennzeichnet ist, gibt zuweilen auch die Chromreaktion, so daß auch der Kern zuweilen mit Sekret durchtränkt erscheint.

Bei einem gewissen Sättigungsgrad des Zellinhaltes mit dem Sekrete beginnt die Diffusion desselben durch die Zellmembran und Kapillarwand in das Blut. Damit verschwindet allmählich die Chromreaktion in dem Zellplasma und in den Granulis, und die Produktion beginnt dann von neuem. Nach dieser Schilderung gehört das Adrenalsystem seinem Sekretionsvorgange nach in die Gruppe der meroendokrinen Drüsen *(Poll)*.

Die von den Zellen in die Blutbahn abgegebene Substanz ist dann durch ihre Gelbbraunfärbung in den Kapillaren deutlich nachzuweisen. Sie erinnert in ihrer trägen Löslichkeit im Serum und in ihrem mikroskopischen Aussehen in mancher Beziehung an schleimartige Sekretionsformen. Diese Substanz ist für die Nebennierenmarkgefäße charakteristisch, kommt weder in den Rindengefäßen noch in anderen Gefäßen vor. Diese durch ihre eigenartige Lichtbrechung auch im Nativpräparate unterscheidbare Substanz wurde schon früher *(Gottschau, Biedl)* im Venenblute der Nebenniere als eine plastische Masse gesehen. Man hielt allerdings irrtümlicherweise die in dieser amorphen Masse eingelagerten Körnchen für das eigentliche Sekret. Wie *Stoerk* und *v. Haberer* zeigen, sind diese hellglänzenden Körnchen mit den chrombraunen Granulis nicht identisch, doch ist ihre funktionelle Bedeutung bisher nicht klargelegt.

Als feststehend kann betrachtet werden, daß das Produkt der adrenalogenen Zellen in flüssiger Form in die Blutbahn gelangt. Es dürften auch nicht, wie *Stilling* vermutet hat, die zahlreichen und ansehnlichen Lymphgefäße, sondern die Venen die Fortbewegung des dickflüssigen Sekretes besorgen. Die Vena suprarenalis ist der wahre Ausführungsgang der Marksubstanz der Nebenniere.

Die physiologische Adrenalinämie.

Das Sekret des intrakapsulären Anteiles des Adrenalsystems gelangt durch die Vena suprarenalis ständig in den allgemeinen Kreislauf, so daß das Blut stets eine gewisse Menge Adrenalin erhält, und eine physiologische Adrenalinämie besteht.

Batelli konnte als erster das Adrenalin im peripheren Blute nachweisen, indem er das normale Hundeserum nach entsprechender Einengung auf seine blutdrucksteigernde Wirkung prüfte und fand, daß es eine Wirkung entfaltet, wie sie einer Adrenalinlösung in der Verdünnung 1:10 bis 1:20 Millionen zukommt.

Ehrmann konnte mit dem aus peripherem Blute gewonnenen Serum von Kaninchen keine mydriatische Wirkung am Froschbulbus nachweisen. Nach *Schur* und *Wiesel* ist die *Ehrmann*sche Reaktion, sowie die Eisenchloridprobe im normalen Menschenblutserum stets negativ. Mit der viel empfindlicheren Gefäßstreifenmethode gelang dann *O. B. Meyer* der Adrenalinnachweis im normalen Blutserum. Mit der gleichen Methode zeigte *Schlayer* im Menschenserum das Vorhandensein einer gefäßkontrahierenden Substanz.

Den einwandfreien Nachweis des Adrenalins im Serum des peripheren Blutes führte dann *Fraenkel* am überlebenden Uterus des Kaninchens, indem er das zu gleichen Teilen verdünnte Serum des Kaninchens und der

Katze stets wirksam fand. Die Sera gesunder Menschen erzeugen unverdünnt oder in der Verdünnung von 1:5 und 1:10 das Adrenalinphänomen, das einigemal sogar bei Verdünnungen von 1:20 und 1:40 und in drei Fällen bei 1:50 noch eintrat. Nach den Versuchen von *Fraenkel* kann der Adrenalingehalt in einem Kubikzentimeter peripheren Blutes auf mindestens 0·0000001 *mg* Adrenalin (maximal auf ungefähr 0·0000025 *mg*) geschätzt werden.

Berechnen wir auf dieser Basis beispielsweise die Gesamtadrenalinmenge eines 15 *kg* schweren Hundes. Das gesamte Blut von 1200 cm^3 enthält 0·00012 *mg* (maximal 0·003 *mg*) Adrenalin. Vergleichen wir hiermit jene Menge, welche von den Nebennieren in die Vena cava abgegeben wird. Um diese feststellen zu können, müßten wir über die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Nebenniere orientiert sein. Direkte Messungen der Stromvolumina des Nebennierenvenenblutes liegen nicht vor. Aus meinen älteren Versuchen, in welchen ich den venösen Ausfluß aus der Nebenniere durch Zählung der abfließenden Tropfen maß, berechne ich für einen 15 *kg* schweren Hund schätzungsweise eine Strömungsgeschwindigkeit von maximal 0·1 cm^3 in der Sekunde. Nebenbei bemerkt entspricht diese Blutmenge jener, welche nach der exakten Messung von *Burton-Opitz* mit Hilfe der *Hürthle*schen Stromuhr durch die Glandula submaxillaris fließt. Unter Zugrundelegung dieser Zahl würden in einer Minute 6 cm^3 Blut aus der Nebenniere in den Kreislauf gelangen. Nimmt man mit *Ehrmann* in einem Kubikzentimeter Nebennierenvenenblut 0·0000005 *mg* Adrenalin an — eine Zahl, die mit Rücksicht auf die geringe Empfindlichkeit der *Ehrmann*schen Methode vielleicht zu niedrig, sicher aber nicht zu hoch ist — so kommen in der Minute 0·000003 *mg* Adrenalin in die Zirkulation. Die 24stündige Gesamtproduktion von Adrenalin würde 0·00432 *mg* betragen, während wir im Blute nur 0·00012 *mg* Adrenalin, also etwa den vierzigsten Teil der täglich aus der Nebenniere abgegebenen Menge antreffen. Selbst die nach der empfindlicheren Methode *Fraenkel*s berechnete höchste Gesamtmenge von 0·003 *mg* Adrenalin bleibt hinter der nach der weniger empfindlichen *Ehrmann*schen Reaktion berechneten Produktionsgröße zurück.

Diese Zahlen, die natürlich nur einen ungefähren Anhaltspunkt über die quantitativen Verhältnisse liefern sollen, zeigen schon, daß ein beträchtlicher Teil des Adrenalins aus dem Blute sehr bald verschwinden muß.

Im selben Sinne spricht die kurze Dauer der durch eine Adrenalininjektion erzeugten physiologischen Wirkungen. Sehen wir doch, daß die Blutdrucksteigerung nach einer Adrenalindosis nach wenigen Minuten vorüber ist, wenn auch die beigebrachte Menge eine so große war, daß sie refracta dosi hingereicht hätte, den Blutdruck 100mal und noch öfter in die Höhe zu treiben.

Die Frage nach dem Schicksal des in das Blut gelangenden Adrenalins ist bereits frühzeitig diskutiert worden. *Oliver* und *Schäfer* waren der Anschauung, daß die intravenös injizierte aktive Substanz der Nebenniere in jenen Geweben aufgespeichert und einige Zeit festgehalten wird, in welchen dieselbe ihre Wirkung entfaltet. Sie dachten hierbei in erster Linie an die Muskulatur. Das Verschwinden der Substanz aus dem Blute ist nicht durch eine Zerstörung im Blute, nicht durch eine Speicherung in den Nebennieren selbst und auch nicht durch eine Ausscheidung im Harne,

sondern durch eine Fixation und sekundäre oxydative Zerstörung in den reagierenden Geweben bedingt. In demselben Sinne äußerten sich *Cybulski* und *Szymonowicz*, doch mußten diese Autoren mit Rücksicht darauf, daß sie nach Beibringung von großen Mengen von Nebennierenextrakt die wirksame Substanz auch im Harne nachweisen konnten, annehmen, daß ein Teil derselben durch die Nieren ausgeschieden wird.

Der Ausscheidung durch den Harn dürfte eine wesentliche Bedeutung bei dem Verschwinden des Adrenalins aus dem Blute kaum zukommen. Denn der kurze Zeit nach intravenöser Injektion großer Adrenalinmengen aus der Blase entnommene Harn enthält keine blutdrucksteigernde Substanz *(Embden* und *v. Fürth).* Daß ein minimaler Bruchteil des Blutadrenalins in den Harn gelangen kann, ist nicht zu bezweifeln. Die blutdrucksteigernde Wirkung des normalen menschlichen Harnes nach entsprechender Einengung haben *Abelous* und *Bardier* auf die Anwesenheit eines mit Adrenalin identischen oder nahe verwandten Körpers, des Urohypertensins, zurückführen wollen. Doch muß betont werden, daß die Angaben über das Urohypertensin und das von denselben Autoren nachgewiesene Urohypotensin noch einer näheren Nachprüfung bedürfen. Zum Nachweise des Harnadrenalins ist, wie *Comessatti* gezeigt hat, auch die *Ehrmann*sche Reaktion nicht verwendbar. Ob der von *Schur* mit Hilfe seiner chemischen Methode im normalen menschlichen Harne nachweisbare Körper mit dem Adrenalin identisch ist, muß vorerst dahingestellt bleiben.

Wie bereits erwähnt, soll nach *Falta* und *Ivcović* nach stomachaler Einverleibung sehr großer Dosen von Adrenalin diese, im Organismus nicht zur spezifischen Wirkung gelangte Substanz durch den Harn wieder ausgeschieden werden.

Wichtiger als die Ausscheidung durch die Niere ist die im Organismus sich vollziehende **Zerstörung des Adrenalins.** Eine solche findet bereits im Blute statt und es ist in erster Linie der Alkaligehalt des Blutes, von welchem die Zerstörung des Adrenalins abhängig ist. Nach *Embden* und *v. Fürth* verschwindet 0·1 *g* salzsaures Suprarenin fast vollständig nach 2 Stunden, wenn es zu 200 cm^3 defibrinierten Rinderblutes zugesetzt wird und wenn das Gemenge bei Bruttemperatur ständig durchlüftet wird. Noch rascher geht die Zerstörung im lackfarbenen Blute vor sich. Energischer als Blut und Blutserum wirkt eine 0·1$^0/_0$ige Sodalösung. Die relativ geringere Wirksamkeit des Blutes dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß ein Teil des Blutalkalis in gebundener Form vorhanden ist.

Daß der Alkaleszenzgrad des Blutes bei der Zerstörung des Adrenalins eine wichtige Rolle spielen dürfte, zeigen auch die Versuche von *Kretschmer*, dem es gelang, durch intravenöse Säurezufuhr beim Kaninchen die Dauer der Adrenalindrucksteigerung auf das Fünf- bis Sechsfache zu verlängern. Die Zufuhr von Säureionen bewirkt eine Hemmung der adrenalinzerstörenden Wirkung der Hydroxylionen im Blute und in den Geweben.

Bei der Zerstörung des Adrenalins kommt weiters die Labilität des Adrenalinmoleküls gegen Oxydationen besonders in alkalischer Lösung in in Betracht.

Langlois dachte in erster Reihe an eine oxydative Zerstörung des Adrenalins. In Gemeinschaft mit *Athanasiu* fand er, daß die blutdruck-

steigernde Substanz des Nebennierenextraktes durch ozonisierte Luft und durch die Oxydase des Krebsblutes unwirksam gemacht werden kann. Die Beobachtung, daß die vasokonstriktorische Wirkung bei Kaltblütern durch Erwärmen verkürzt, durch Abkühlung verlängert werden kann, erklärt *Langlois* aus der Abhängigkeit der Oxydationsvorgänge von der Temperatur. Nach seiner Auffassung sind bei der oxydativen Zerstörung des Adrenalins alle Gewebe des Körpers, in erster Linie aber die Leber und der Darm und nur in geringem Ausmaße die Lunge beteiligt. Er kommt zu dieser Schlußfolgerung zunächst auf Grund von Versuchen, in welchen der frische Organbrei der Leber und des Darmes vom Kaninchen eine zugesetzte Nebennierenextraktlösung rasch unwirksam machte, während nach der künstlichen Durchströmung der Lunge mit extrakthältiger Kochsalzlösung nur ein geringer Verlust an Aktivität verzeichnet werden konnte.

Batelli fand gleichfalls, daß die Leber bei künstlicher Durchblutung zugesetztes Adrenalin zerstört, indem dasselbe hier ebenso wie in vitro durch das Alkali und unter dem Einflusse des Sauerstoffes in Oxyadrenalin umgewandelt wird. Auch *Liron* konnte mit dem Brei der Leber und der Skelettmuskeln vom Meerschweinchen eine Verringerung der zugesetzten Adrenalinmenge nachweisen.

Nach *Embden* und *v. Fürth* findet aber bei Zusatz von Muskel-, Leber- oder Lungenbrei zu einer Adrenalinlösung und ebenso bei der Durchblutung von Leber oder Lunge mit adrenalinhältigem Blute nur ein geringer oder auch gar kein Adrenalinschwund statt, und es liegt nahe das Ausbleiben dieser Zerstörung mit der Säurebildung in den Organen in Zusammenhang zu bringen. Nach diesen Autoren kann das schnelle Abklingen der Gefäßwirkung nicht auf eine rapide Oxydation des Adrenalins bezogen werden, sondern diese Erscheinung ist so zu erklären, daß der Krampf der Gefäßmuskulatur aufhört, sobald die Konzentration des Suprarenins durch Diffusion oder Verdünnung mit Blut- oder Gewebslymphe unter einen gewissen Schwellenwert gesunken ist.

Nach *Elliott* können aber die letztgenannten Versuche wegen der allzu großen Adrenalinmengen, welche hierbei in Verwendung kamen, für die Frage der Adrenalinzerstörung in den Geweben nicht in Betracht kommen. Er selbst fand, daß nach künstlicher Durchströmung der Lunge das Adrenalin in nahezu unverminderter Quantität erhalten bleibt, während im durchbluteten Darm eine beträchtliche Menge der Substanz verschwindet.

Die wesentliche Bedeutung der Leber als adrenalinzerstörendes Organ erschloß ferner *Langlois* aus Vergleichsversuchen, welche ergaben, daß die Menge von Nebennierenextrakt, welche durch die Vena jugularis injiziert, eine starke Blutdrucksteigerung hervorrief, durch eine Mesenterialvene injiziert, keine Wirkung entfaltete.

Carnot und *Josserand* fanden aber, daß die Wirkungsstärke einer dosierten Adrenalinlösung auf den Blutdruck auch dann eine wesentliche Abschwächung erfuhr, wenn dieselbe in die Arteria carotis oder femoralis peripherwärts in der Stromesrichtung injiziert wurde, und das Adrenalin zuerst das von diesen Arterien versorgte Gefäßgebiet passieren mußte, ehe es in den allgemeinen Kreislauf gelangte. Die Passage der Leber hatte sogar eine geringere Abnahme der Adrenalinwirkung zur Folge. Sie war am stärksten nach dem Passieren des Darmes, so daß die Injektion von

0·064 *mg* Adrenalin pro Kilo Körpergewicht in eine Mesenterialarterie keinen Effekt auf den Blutdruck ausübte.

Die Wirkungslosigkeit des Adrenalins auf den Blutdruck nach Einbringung in solche Gefäßgebiete, wo die Substanz eine intensive Vasokonstriktion hervorruft, könnte auch dadurch erklärt werden, daß sich die Substanz den Weg in die allgemeine Zirkulation gewissermaßen selbst versperrt, indem sie den durch den intensiven Gefäßkrampf erzeugten Widerstand nur zum geringsten Teile zu überwinden vermag und zum größten Teile allmählich durch Diffusion aus dem Blute in das umgebende Gewebe gelangt.

Elliott, der die Beobachtungen von *Carnot* und *Josserand* in eigenen Versuchen bestätigen konnte, ist der Anschauung, daß das Adrenalin in dem Ausmaße aus dem Blute verschwindet, als es bei der Entfaltung seiner Wirkung in den Geweben aufgebraucht wird. Daß in der Leber trotz der großen Masse von Gewebe nur eine relativ geringe Menge von Adrenalin verschwindet, wäre aus der Tatsache zu erklären, daß die in der Leber durch das Adrenalin erzeugte gefäßverengernde Wirkung gleichfalls nur eine relativ geringe ist.

Wenn auch diese Beobachtungen in dem Sinne zu sprechen scheinen, daß in den vom Adrenalin erregten Gewebselementen ein Verbrauch und eine Zerstörung dieser Substanz stattfindet, so geben sie doch für das auffallend schnelle Abklingen der Wirkung großer Dosen keine hinreichende Erklärung.

Es ist mit Hilfe verschiedenartigster Versuchsanordnungen festgestellt worden, daß das Adrenalin, trotzdem seine spezifische Wirkung bereits abgeklungen ist, aus dem Blute keineswegs verschwunden war. *Weiss* und *Harris* beobachteten die Zirkulation in beiden Schwimmhäuten des Frosches und injizierten Adrenalin in den Kreislauf, während die eine Arteria iliaca abgeklemmt war. Nach dem völligen Aufhören der Vasokonstriktion in der einen Schwimmhaut trat nach Lösung der Ligatur der Arteria iliaca auch in der anderen Schwimmhaut eine intensive Gefäßverengerung ein. Diese Autoren, ebenso wie *Ehrmann* und *Miller*, fanden, daß sich durch Blut, das einem Tiere nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung entnommen war, bei einem zweiten Tier aufs neue eine Blutdrucksteigerung erzielen ließ.

Aus diesen Beobachtungen geht wohl unzweifelhaft hervor, daß das injizierte Adrenalin weder vollkommen verschwindet, noch auch eine unter dem wirksamen Schwellenwert herabsinkende Verdünnung erfährt.

Angesichts dieser Tatsache muß wohl die Frage des Wirkungsmechanismus des Adrenalins in nähere Erwägung gezogen werden. Die Untersuchungen von *Straub* und *Kretschmer* brachten in dieser Richtung wichtige Aufklärungen, die auch für die physiologische Rolle des Adrenalins im Organismus von prinzipieller Bedeutung sind.

Den Ausgangspunkt der Versuche bildeten die Feststellungen, welche *Straub* für den Wirkungsmechanismus des Muskarins ermittelt hat. Nach *Straub* ist:

1. Gift, das in die spezifisch empfindliche Zelle schon eingedrungen ist, wirkungslos;

2. Gift, das noch nicht eingedrungen ist, gleichfalls wirkungslos;

3. nur während und durch das Eindringen des Giftes selbst kommt die Giftwirkung zustande.

Die früher erwähnten Beobachtungen von *Weiss* und *Harris* u. a. schienen in dem Sinne zu sprechen, daß das Adrenalin dem Wirkungstypus des Muskarins folgt und, wenn es einmal den Sättigungspunkt am Orte der Wirkung erreicht hat, keine weiteren Effekte, insbesondere auch bei wiederholter Zufuhr keine Dauerwirkung äußern kann. Die Versuche *Kretschmers*, in welchen eine bestimmte Adrenalinmenge in gleichen Zeitintervallen wiederholt intravenös injiziert wurde, zeigten jedoch, daß immer wieder derselbe blutdrucksteigernde Effekt beliebig oft hintereinander erzeugt werden konnte, daß aber selbst durch große Adrenalinmengen bei der diskontinuierlichen Applikationsweise eine dauernde Blutdrucksteigerung nicht zu erzielen war. Ein Stillstand der Giftaufnahme aus dem Blute in das Innere der spezifischen Zellen, ein chemischer Gleichgewichtszustand wie beim Muskarin wird beim Adrenalin nicht erreicht.

Eine dauernde Blutdrucksteigerung von 3 Stunden Dauer konnte jedoch mit kontinuierlichem Einfließen von Adrenalin erhalten werden, wenn die Zuflußgeschwindigkeit von 0·00001—0·00002 *g* Substanz pro Minute betrug.[1]) Die blutdrucksteigernde Wirkung wächst mit der Einflußgeschwindigkeit bis zu einer oberen Grenze, über die hinaus eine weitere Steigerung des Zuflusses keine weitere Blutdrucksteigerung hervorruft. Nach Unterbrechung des Adrenalinzuflusses kehrt der Blutdruck wieder auf seine normale Höhe zurück, und die Dauer der Nachwirkung ist der im Moment der Unterbrechung des Zuflusses im Blute noch enthaltenen Adrenalinmenge proportional. Nachdem also eine Adrenalinwirkung nur während der Anwesenheit dieser Substanz im Blute besteht, glaubt *Kretschmer*, daß das Adrenalin als Reizgift wirkt und bis zu einem gewissen Grad dem Wirkungsmodus des Muskarins folgt, indem hier wie dort die Differenz der Konzentration außen im Blut und innen im Zellprotoplasma für das Zustandekommen der Wirkung maßgebend ist. Das Adrenalin unterscheidet sich aber insofern vom Muskarin, als das Gleichgewicht, das schließlich ebenso wie beim Muskarin eintreten müßte, hier nicht zustande kommt. Für die fortwährende Störung dieses Prozesses kann wohl die beständige rasche Zerstörung des Adrenalins im Zellinnern verantwortlich gemacht werden.

Die bei der Gefäßwirkung des Adrenalins gewonnenen Ergebnisse konnten von *Ritzmann* völlig übereinstimmend auch für die glykosurische Wirkung dieser Substanz erhoben werden. Die so ermittelten Erkenntnisse über Wirkungsmechanismus des Adrenalins liefern zugleich Anhaltspunkte für die physiologische Bedeutung dieser Substanz. Sie weisen darauf hin, daß das kontinuierliche Einströmen dieser Substanz, die physiologische Adrenalinämie für den ständigen Tonus sympathisch innervierter Organe, vor allem für den Gefäßtonus und Zuckertonus von ausschlaggebender Bedeutung sein dürfte.

Die Unterhaltung und Regulierung einer tonischen Innervation im Gebiete des sympathischen Nervensystems ist eine Funktion der inneren Sekretion des Adrenalsystems.

---

[1]) Eine protrahierte Drucksteigerung, so daß der nach Zerstörung des ganzen Rückenmarks bis nahe zur Abszisse abgesunkene Blutdruck auf eine Höhe von 160 *mm* Hg anstieg und mehrere Stunden auf dieser Höhe verharrte, konnte ich (1895) durch kontinuierliches Einströmenlassen eines stark verdünnten Nebennierenextraktes erzielen und demonstrieren.

Reizversuche an der Nebenniere, experimentelle Hypersekretion.

Während die nach Entfernung der Nebennieren auftretenden Ausfallserscheinungen den Gegenstand eingehender Studien gebildet haben, sind Reizversuche, durch welche eine gesteigerte Tätigkeit dieser Organe herbeigeführt werden könnte, in verschwindend geringer Zahl angestellt worden. Beim Studium der Innervation der Darmbewegungen beobachtete *Jacobj* (1892), daß nach Exstirpation der Nebennieren am Darme von Hungertieren spontane Bewegungen auftraten, und daß die Epinephrektomie in gleicher Weise wie die Splanchnicusdurchschneidung, aber ohne gleichzeitige Gefäßlähmung zu einem Wegfall der Hemmungen der Darmbewegungen führte. Die von ihm auf Grund dieser Beobachtungen ausgeführten Reizversuche ergaben, daß die elektrische Reizung der Nebenniere, sowie jener Nerven, welche die Nebenniere mit dem Ganglion coeliacum verbinden, den in Bewegung befindlichen Darm stillzustellen vermag. Gleichzeitig wird die Harnsekretion in ganz erheblicher Weise vermindert und in zwei Versuchen konnte bei der Reizung der Nebenniere eine Steigerung des arteriellen Druckes beobachtet werden. Nach *Jacobj* sind in den Nerven der Nebennieren Hemmungsfasern für die Darmbewegung enthalten. Diese Beobachtungen, welche allerdings bei der Nachprüfung *(Pál, Apolant)* keine Bestätigung fanden, erheischen angesichts der heute bekannten Wirkungen des Adrenalins auf Blutdruck, Darmbewegungen und Harnsekretion ein gewisses Interesse.

Die bis dahin physiologisch noch nicht studierten Innervationsverhältnisse der Nebennieren habe ich im Jahre 1897 zum Gegenstande näherer Untersuchungen gemacht und konnte feststellen, daß im Nervus splanchnicus gefäßerweiternde Fasern für die Nebenniere verlaufen, bei deren Reizung eine durch aktive Vasodilatation bedingte Hyperämie der Organe in Erscheinung tritt. Auf Grund der Wirkung des Nebennierenextraktes auf die Nebenniere selbst konnte auch die Anwesenheit von vasokonstriktorischen Nerven für das Organ angenommen werden, wenn es auch nicht gelungen ist, den anatomischen Verlauf dieser Nervenfasern zu erforschen. Meine Untersuchungen erstreckten sich auch auf den Sekretionsvorgang in der Nebenniere und dessen etwaige Beeinflussung durch Sekretionsnerven. Die von mir verwendete Methode, mit Hilfe der blutdrucksteigernden Wirkung des Venenblutes über die Menge der produzierten wirksamen Substanz Auskunft zu erlangen, konnte zwar keine exakten Beweise für die Existenz sekretorischer Nerven der Nebenniere liefern, doch haben es meine Versuche in hohem Grade wahrscheinlich gemacht, daß auch die Produktion und Abgabe des Sekretes der Nebenniere — oder richtiger der Marksubstanz der Nebenniere — dem Einflusse des Nervensystems unterworfen ist, und daß die Nervi splanchnici nicht nur Vasodilatatoren, sondern auch Sekretionsnerven für das Organ in ihren Bahnen führen. Meine Befunde sind dann von *Dreyer* bestätigt und durch den gelungenen Nachweis einer erhöhten drucksteigernden Wirkung des Nebennierenblutes während der Splanchnicusreizung ergänzt worden.

Eine Änderung in der Quantität des mit der empfindlicheren Froschbulbusreaktion nachweisbaren Adrenalins im Venenblute der Nebenniere konnte *Ehrmann* durch Pilocarpin- oder Atropinzufuhr nicht erzielen. Wie

bereits erwähnt, fanden *Waterman* und *Smit* bei faradischer Reizung der Nebenniere eine Zunahme der Adrenalinmenge im Cavablute. Diese Autoren zeigten zugleich, daß die Piqûre neben der Glykosurie eine verstärkte Adrenalinproduktion hervorruft, so daß nach diesem Eingriff das sonst unwirksame periphere Blut eine mydriatische Wirkung erlangt. Diese Beobachtung bildet eine Ergänzung des schon früher erwähnten Befundes von *A. Mayer*, der zufolge der Zuckerstich nach der totalen Nebennierenexstirpation keine Glykosurie mehr hervorruft.

Durch diese Versuche ist es also sichergestellt, daß die Sekretion des Adrenalsystems unter dem Einflusse des sympathischen Nervensystems steht, daß die vasomotorischen und sekretorischen Fasern in der Peripherie im Nervus splanchnicus enthalten sind und ihr Zentrum in der Medulla oblongata liegen dürfte.

Es fehlte natürlich nicht an Versuchen, Veränderungen in der Tätigkeit der Nebennieren und Variationen ihres Adrenalingehaltes experimentell zu erzeugen. Die Ergebnisse derselben haben wir schon früher erwähnt und gesehen, daß durch die verschiedenartigsten Maßnahmen, insbesondere aber bei Intoxikationen und Infektionen eine Abnahme des Adrenalingehaltes nachgewiesen werden konnte. Hier handelt es sich somit um eine herabgesetzte Tätigkeit dieses Organes.

Eine Hypersekretion des Adrenalsystems liegt möglicherweise bei der Beobachtung von *Batelli* und *Roatta* vor, die in der Ruhepause nach einer erschöpfenden Muskeltätigkeit bei Hunden eine Zunahme des Adrenalingehaltes der Nebenniere nachgewiesen haben. Hier wären auch die von *Schur* und *Wiesel* gefundenen und als Zeichen der Hypertrophie aufgefaßten Veränderungen in der Marksubstanz der Nebenniere, sowie in extrakapsulären chromaffinen Körpern nach Nierenschädigungen zu erwähnen.

Ein experimenteller Hyperadrenalismus wird bei jeder Einverleibung des Adrenalins im Tierkörper erzeugt. Die Folgen desselben sind aber wegen der flüchtigen Wirkung dieser Substanz nur vorübergehende. Mit Hilfe der von *Kretschmer* angegebenen Methode der Dauerinfusion kleinster Mengen kann wenigstens innerhalb einer beschränkten Zeit von mehreren Stunden ein Zustand der Hyperadrenalinämie unterhalten werden. Diese Methode verspricht noch weitere Aufklärungen über die Folgen dieses Zustandes.

Die länger fortgesetzte Zufuhr von Adrenalin in Form von subkutanen, intraperitonealen und diskontinuierlichen intravenösen Injektionen scheint aber zur Erzeugung eines Hyperadrenalismus nicht geeignet zu sein. Es gelangen hierbei je nach der Größe der angewandten Dosis die physiologischen oder toxischen Wirkungseffekte dieser Substanz zur Beobachtung, und man sieht außer den bereits erörterten Gefäßveränderungen nur eine anhaltende Glykosurie und fortschreitende Abmagerung der Tiere, deren Sektion die bereits besprochenen Veränderungen an den Gefäßen und in den Organen, sowie eine zuweilen äußerst deutliche Volumsvergrößerung der Nebennieren, eine Hypertrophie der Nebennierenrinde aufweist.

Die pathologische Adrenalinämie beim Menschen.

Neusser hat als erster auf Grund eines klinischen Falles, in welchem die Erscheinungen auf einen chronischen Morbus Brightii hinwiesen und die Sektion eine karzinomatöse Degeneration der einen Nebenniere nebst zahlreichen Hirnhämorrhagien zeigte, eine Überfunktion der Nebenniere angenommen. Die arteriosklerotischen Veränderungen und die nach *Kolisko* bei jugendlichen Individuen mit Nebennierenaffektionen vorfindlichen Gefäßverdickungen war *Neusser* geneigt als Folgen der durch die Hypersekretion der Nebenniere unterhaltenen dauernden Blutdrucksteigerung aufzufassen.

Eine Reihe von französischen Autoren (*Darré*, *Pilliet*, *Vaquez*, *Aubertin* und *Ambart*, *Josué*, *Widal* und *Boidin*, *Ménétrier*, *Monod* und *Loumeau*) wiesen darauf hin, daß die Blutdrucksteigerung bei chronischen Nephritiden und bei der Arteriosklerose auf eine Übersekretion der Nebenniere zurückgeführt werden könnte, welche in hyperplastischen und adenomatösen Veränderungen des Organs zum anatomischen Ausdruck gelangt. Die anatomischen Veränderungen, über welche sie berichtet haben, betrafen nur die Nebennierenrinde.

Wiesel, der das Verhalten des Adrenalsystems bei Nierenerkrankungen zum erstenmal untersuchte, fand in allen Fällen, die mit länger bestehender Herzhypertrophie verbunden waren, eine ausgesprochene Hyperplasie des chromaffinen Gewebes im Nebennierenmarke, im Plexus solaris und in der Gegend der linken Coronararterie und nahm an, daß die Herzhypertrophie bei Nierenaffektionen sowie manche Fälle von idiopathischer Herzhypertrophie suprarenalen Ursprungs seien. Unter Zugrundelegung dieser Befunde *Wiesel*s haben dann *Schur* und *Wiesel* im Blutserum bei chronischen Nierenkranken nach dem Vorhandensein von Adrenalin gefahndet und in solchen Seris eine mydriatische Wirkung auf den Froschbulbus sowie eine positive Eisenchloridreaktion nachgewiesen. Der Befund der Serummydriasis bei chronischen Nephrosen ist von einer Reihe von Autoren bestätigt worden (*Kaufmann* und *Mannaberg*, *Goldzieher* und *Molnár*, *Eichler*, *Comessati*, *Reicher*, *Makaroff*, *Miesowicz* und *Macziag*). *Pal* berichtete über die häufige Anwesenheit von mydriatischen Substanzen im Harn von Nephritikern und Schwangeren. Nach *Diem* gibt allerdings der Harn bei nephritischen und nichtnephritischen Individuen in nahezu gleichem Prozentsatz der Fälle positive *Ehrmann*sche Reaktion, die nach *Comessati* beim Harn für die Anwesenheit von Adrenalin nur eine sehr beschränkte Beweiskraft besitzt.

Wie wir bereits früher erörtert haben, ist auch die Serummydriasis nicht unbedingt eindeutig, d. h. nur für Adrenalin charakteristisch. So konnte *Bittorf* nach Zufuhr von Salizylpräparaten bei Gesunden das Auftreten einer Serummydriasis beobachten. Die Anwesenheit von Adrenalin im Serum bei chronischer Nephritis konnte mit Hilfe anderer biologischer Methoden des Adrenalinnachweises nicht festgestellt werden. *Schlayer* fand, daß normales menschliches Serum eine starke Kontraktion der überlebenden Rinderarterie hervorruft, aber auf nephritisches Serum kontrahierte sich die Rinderarterie in der Mehrzahl der Versuche erheblich geringer als auf

Normalserum. Die Bedeutung dieser negativen Befunde wird allerdings wesentlich eingeschränkt durch die spätere Feststellung *Schlayers*, derzufolge die Gefäßstreifenmethode von *O. B. Meyer* zur vergleichenden Bestimmung des Adrenalingehaltes im Blute nur im artgleichen Blute verwendbar ist. Im artfremden Blute hat vermehrter Adrenalingehalt eine Verminderung der Kontraktionswirkung zur Folge. Gegen die Annahme einer pathologischen Adrenalinämie bei der chronischen Nepritis sprechen aber entscheidend die Ergebnisse, welche *A. Fraenkel* mit Hilfe der besten der bisher bekannt gewordenen biologischen Methoden des Adrenalinnachweises am überlebenden Kaninchenuterus erhielt. Bei chronisch interstitieller Nephritis mit pathognomischer Hypertonie fand sich der Adrenalingehalt ganz in jenen Grenzen, welche auch für das Blut Nierengesunder festgestellt werden konnten.

Wenn auch die pathologisch gesteigerte Adrenalinämie, durch welche ein die Norm überschreitender Gefäßtonus bedingt wäre, eine befriedigende Erklärung der Pathogenese der Hypertonie und Herzhypertrophie bei chronischen Nephrosen geben könnte, so muß doch betont werden, daß ihr Vorhandensein bisher wenigstens nicht mit Sicherheit nachgewiesen ist. *Schur* und *Wiesel*, welche bei ihren Untersuchungen von der Annahme eines direkten Zusammenhanges der Drucksteigerung mit der Adrenalinämie ausgegangen sind, mußten diesen Gedanken selbst fallen lassen, denn sie konnten weder die Serummydriasis gesetzmäßig bei allen Nephritikern, noch einen Parallelismus dieser Reaktion mit der Hypertonie antreffen.[1])

Eine vermehrte Tätigkeit des Adrenalsystems, welche sich unseres Erachtens nicht allein in einem erhöhten Gefäßtonus, sondern auch in anderen Reizerscheinungen im Gebiete des sympathischen Nervensystems manifestieren müßte, ist bis heute wenigstens als Grundlage eines umschriebenen klinischen Krankheitsbildes nicht bekannt. Nur der Morbus Basedowii ist allem Anscheine nach stets mit einem vermehrten Adrenalingehalt des Blutes verknüpft, welcher nicht nur durch die Serummydriasis, sondern auch an der Tonussteigerung des Uteruspräparates nachweisbar ist. *Fraenkel* fand bei Basedowkranken den Adrenalingehalt um das Vier- bis Achtfache der Norm erhöht, so daß bei diesen Kranken im Gesamtblute 50—100 *mg* Adrenalin gegenüber $12^1/_2$ *mg* bei Gesunden vorhanden sein dürften. Es ist hierbei besonders bemerkenswert, daß ein gesteigerter Blutdruck zum klinischen Bilde der *Basedow*schen Krankheit im allgemeinen nicht gehört.

---

[1]) *v. Neusser* und *Wiesel* verweisen neuestens auf die Möglichkeit, daß eine primäre Hyperplasie des chromaffinen Systems zu echten Nierenprozessen führen könnte. Vorgänge, in erster Linie forcierte Muskelarbeit, welche einen vermehrten Adrenalinverbrauch bedingen, könnten hypertrophische Prozesse des Adrenalsystems zur Folge haben; die Adrenalinvermehrung würde infolge der dauernden Gefäßkontraktion eine anatomische Veränderung der Nierengefäße herbeiführen, wodurch die Entwicklung einer Nephrose angebahnt wäre. Die Autoren verweisen darauf, daß bei den ätiologisch überaus unklaren Fällen von genuinen Schrumpfnieren die Hyperplasie des chromaffinen Gewebes als regelmäßiger Befund gelten kann.

Die Funktion des Adrenalsystems.

Auf Grund der vorgebrachten Daten gelangen wir zur folgenden zusammenfassenden Darstellung des Adrenalinsystems und dessen Funktionen im Tierkörper.

Das **Adrenalsystem** ist eine bei allen Wirbeltieren und auch bei einzelnen Wirbellosen anzutreffender allgemeiner Körperbestandteil von spezifischer Struktur, der morphologisch und genetisch durch einige besondere Merkmale ausgezeichnet und funktionell mit einer wahrscheinlich in der Genese begründeten eigenartigen Aufgabe betraut ist.

Das strukturelle Charakteristikon des Adrenalsystems bildet der Aufbau aus spezifischen Bauelementen, den **chromaffinen Zellen.**

Anatomisch ist das Adrenalsystem durch seine große, auf den ganzen Tierkörper sich erstreckende Ausdehnung und durch die geringe Selbständigkeit seiner Teile charakterisiert. Für dieses Verhalten gibt die Entwicklungsgeschichte eine Aufklärung.

Die chromaffinen Zellen entstammen einer mit den sympathischen Ganglien gemeinsamen Anlage und entwickeln sich auch weiterhin als ein Abschnitt des sympathischen Nervensystems. Indem nun ein beträchtlicher Abschnitt des Adrenalsystems seine genetischen Beziehungen zum Sympathicus dauernd beibehält und nur zum Teile neue Konnexe mit den Blutgefäßen gewinnt, findet man die sog. freien Anteile des Systems mit den sympathischen Nerven und Ganglien auf den ganzen Tierkörper verteilt, teils in Form von mehr oder weniger ausgedehnten Ansammlungen von chrombraunen Zellen, als Paraganglien *(Kohn),* teils den großen Gefäßen angeschlossen, als isolierte Gebilde, wie die Suprarenalkörper der Selachier, die Karotisdrüse, die Nebenorgane des Sympathicus *(Zuckerkandl),* deren Zugehörigkeit zum Adrenalsystem erst relativ spät erkannt wurde. Die geringe Neigung zur Selbständigkeit äußert sich darin, daß ein Teil des Adrenalsystems sich bereits in einer frühen Entwicklungsphase der embryonalen Zwischenniere anlagert und bei den höheren Wirbeltieren mit dieser zu einem anscheinend einheitlichen Organ, der Nebenniere, verschmilzt. Die Marksubstanz der Nebenniere bildet nur den ziemlich ausgedehnten intrakapsulären Anteil des Adrenalsystems und ist nach der treffenden Bezeichnung von *Kohn* als ein aus der Verschmelzung von mehreren kleineren hervorgegangenes, großes Paraganglion suprarenale zu betrachten.

Zur Klarstellung der funktionellen Bedeutung des Adrenalsystems ist vor allem eine richtige quantitative Bewertung des Nebennierenmarks dringend notwendig. Der Umstand, daß die Marksubstanz der Nebenniere früher und besser bekannt war, führte dazu, daß die Untersuchungen in bezug auf Morphologie und Physiologie sich fast ausschließlich auf diesen intrakapsulären Anteil des Adrenalinsystems erstreckten. Die gewonnenen Ergebnisse, aus welchen die Erkenntnis einer bedeutungsvollen inneren Sekretion hervorging, bezog man zunächst auf die gesamte Nebenniere. Aber auch noch später, als die besondere Stellung des chromaffinen Gewebes bereits bekannt war, wurde die Bedeutung des Nebennierenmarkes wesentlich überschätzt. Alle jene Leistungen, welche man dem chromaffinen System zuschreiben mußte, war man geneigt, als Funktionen des Nebennierenmarkes aufzufassen einzig aus dem Grunde, weil sie an diesem Abschnitte des Adrenalsystems festgestellt worden sind. Es ist demnach wichtig, ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß

dem genetisch und strukturell mit der Marksubstanz der Nebenniere völlig identischen, freien Anteile des Adrenalsystems auch funktionell die gleiche Bedeutung zukommen muß, und daß für diese Schlußfolgerung auch einige direkte Beweise (Überleben der Tiere ohne Marksubstanz, kompensatorische Hypertrophie des extrakapsulären chromaffinen Gewebes, gleiche Wirksamkeit der Extrakte der Paraganglien) beigebracht worden sind. Das Nebennierenmark dürfte aber nicht nur nicht den einzigen, sondern nicht einmal den wichtigsten Abschnitt des Adrenalsystems darstellen. Wenn man sich die weite räumliche Ausdehnung des sympathischen Nervensystems im Tierkörper vor Augen hält und bedenkt, daß sich allen Ganglien desselben angeschlossen, in vielen Nervengeflechten und fast überall dort, wo sympathische Fasern und Zellen liegen, chrombraune Zellen in größeren und kleineren Verbänden zerstreut vorfinden, und überdies noch eine Anzahl von selbständigen Formationen des Adrenalsystems vorhanden ist, so wird man kaum bezweifeln können, daß diese freien Anteile in ihrer Gesamtheit den in der Nebenniere eingeschlossenen Abschnitt in bezug auf Masse funktionierenden Gewebes sicherlich übertreffen. Diese Tatsache muß bei der Beurteilung der physiologischen Leistungen des Adrenalsystems stets berücksichtigt werden.

Funktionell ist das Adrenalsystem in die Gruppe der innersekretorischen Organe einzureihen. Der Sekretionsvorgang ist morphologisch ziemlich genau bekannt. Das Sekretionsprodukt wird in den Zellgranulis gebildet und in flüssiger Form in die Blutbahn abgegegeben. Nachdem das Sekret nicht nur histologisch, sondern im Venenblute auch chemisch nachzuweisen ist, dürfte die sekretorische Tätigkeit des Adrenalgewebes kaum mehr einem Zweifel unterliegen. Die Einwände, welche *Kohn* auf Grund von morphologischen und genetischen Betrachtungen gegen die innere Sekretion des Adrenalgewebes vorgebracht hat, sind insoferne berechtigt, als man die chromaffinen Zellen nicht schlechtweg als Epithelzellen und ihre Ansammlungen nicht als echte Drüsen ansprechen kann. Vom physiologischen Standpunkte aber ist die sicher erwiesene spezifische produktive Tätigkeit zur Einreihung in die Gruppe der innersekretorischen Organe vollkommen hinreichend.

Das Adrenalsystem produziert ständig eine in ihrer chemischen Konstitution genau bekannte und auch synthetisch darstellbare Substanz, das Adrenalin, welches in die Blutbahn und mit dem zirkulierenden Blute zu allen Geweben gelangt. Die von *Lichtwitz* angenommene Wanderung im Nerven kommt physiologisch nicht in Betracht.

Das **Adrenalin** ist ein typisches, **dissimilatorisches Hormon,** das auf gewisse Gewebselemente erregend, die Dissimilation verstärkend einwirkt. Diese Hormonwirkung erstreckt sich ausschließlich auf **sympathisch innervierte Organe** und ist stets parallel mit dem Effekte der elektrischen Reizung des betreffenden sympathischen Nerven. In den reagierenden Zellen ist es aber weder der die spezifische Leistung vollführende Anteil, noch auch die Nervenendigung selbst, auf welche das Adrenalin einwirkt, sondern es ist ein in der Nachbarschaft der Nervenendigung lokalisierter Teil des Zelleibes, die receptive Substanz, in den glatten Muskeln im Speziellen die sog. myoneurale Verbindung, in welche der Angriffspunkt dieses Hormons ebenso wie der des sympathischen Nervenreizes verlegt werden muß. **In der funktionellen Leistung** des vom

Adrenalsystem produzierten Hormons gelangt die **genetische Verwandtschaft zum sympathischen Nervensystem** während des ganzen Lebens andauernd zum Ausdruck.

Das **Adrenalin** dürfte aber nicht nur ein im Sympathicusgebiete erregend wirkendes und daher für die Leistungen des Organismus **nützliches**, sondern für die normale Funktion des ganzen sympathischen Systems **unerläßlich notwendiges Hormon darstellen.** Der parallele Entwicklungsgang beider Systeme und die vielfach erwiesene Abhängigkeit sympathischer Tätigkeiten von der Anwesenheit des Adrenalins, sowie die in der physiologischen Adrenalinämie sich manifestierende kontinuierliche Produktion dieses Hormons weisen darauf hin, daß schon für die normale Tätigkeit des sympathischen Nervensystems, für das Zustandekommen des **normalen Sympathicustonus** das Adrenalin eine notwendige Bedingung zu sein scheint, und daß die Änderungen des Erregungszustandes in diesem Gebiete, insbesondere so weit sie sich in der Peripherie abspielen, mit Variationen in der Tätigkeit des Adrenalsystems verknüpft sein dürften.

Die Wichtigkeit der durch das sympathische Nervensystem unterhaltenen tonischen Erregung der Gefäßmuskulatur und des Herzens für den normalen Ablauf des Blutkreislaufes ist schon lange bekannt und genügend gewürdigt. Eine weittragende Bedeutung kommt ferner der tonischen Innervation aller vegetativen Organe zu, welche vom sympathischen Nervensystem zum Teil als Förderung, zum Teil als Hemmung ständig unterhalten wird. Durch den Sympathicus wird ferner der Zuckertonus im kreisenden Blute reguliert und auf diese Weise auf den für die normale Muskelarbeit bedeutungsvollen Kohlehydrat-Stoffwechsel ein bestimmender Einfluß ausgeübt. Daß auch der Eiweiß- und Salzstoffwechsel, sowie die Blutbeschaffenheit auf Sympathicuswegen eine gewisse Modifikation erfahren können, wird aus den neueren Beobachtungen wahrscheinlich. Nachdem wir im Adrenalin ein Hormon kennen gelernt haben, dem die Aufgabe der Regulation des sympathischen Erregungszustandes zufällt, kann aus dem Vorgebrachten die überaus große funktionelle Bedeutung des Adrenalinsystems erkannt werden.

Die eigenartige anatomische Anordnung des Adrenalsystems macht es verständlich, daß eine vollkommene Ausschaltung desselben weder durch pathologische Prozesse herbeigeführt wird, noch auch experimentell erzeugt werden kann. Es wäre hier nochmals darauf hinzuweisen, daß durch die Exstirpation der Nebennieren kein Wegfall, sondern höchstens eine Einschränkung des Adrenalsystems bedingt wird, dementsprechend die Erscheinungen des herabgesetzten Sympathicustonus kaum erwartet werden dürften. Das wichtigste Symptom des verminderten Gefäßtonus, die Blutdrucksenkung, wird hierbei tatsächlich vermißt. Angaben über Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel liegen allerdings vor. Auch die Symptomatologie des Morbus Addisonii beim Menschen kann keineswegs in dem Sinne gedeutet werden, daß hier ausschließlich Folgen des Wegfalles der Tätigkeit des Adrenalsystems vorliegen. Denn auch bei dieser Erkrankung dürften vielfach jene Störungen mitkonkurrieren, welche durch die oft auch anatomisch nachweisbare Affektion der Nebennierenrinde bedingt sind.

Die Folgen einer über die Norm erhöhten Adrenalinämie für den Organismus, die Symptome des akuten Hyperadrenalismus, konnten experimentell genau studiert werden und es zeigten sich überall die Erscheinungen eines erhöhten Erregungszustandes im Gebiete des sympathischen Nervensystems.

Das Interrenalsystem.

Das strukturell durch den lipoiden Inhalt seiner Zellen, genetisch durch seine mesodermale Abstammung aus der sogenannten Zwischennierenzone charakterisierte Interrenalsystem ist in der ganzen Wirbeltierreihe in Form von paarigen oder unpaaren, kleineren oder größeren Körperchen anzutreffen. Im Embryonalleben erstreckt sich dasselbe auf weite Strecken des Körpers, erfährt aber im Verlaufe der weiteren Entwicklung eine beträchtliche räumliche Reduktion. Es entstehen einerseits durch die Verschmelzung mehrerer Zwischennierenknospen Hauptkörper, andrerseits teils durch Rückbildung, teils durch Abspaltung einzelne Nebenkörper. Auf dieser Stufe verharrt das Interrenalsystem dauernd bei den Cyclostomen und Fischen. Von den Amphibien aufwärts gelangt ein großer Abschnitt des Interrenalsystems im weiteren Entwicklungsgange mit gewissen Anteilen des Adrenalsystems zur Vereinigung entweder in Form einer Reihe von Körperchen, wie bei den Amphibien oder als ein abgeschlossenes Organ, wie die Nebenniere der Amnioten. Speziell bei den Säugetieren und dem Menschen wird die Hauptmasse des interrenalen Gewebes durch die Nebennierenrinde repräsentiert, während die früher als versprengte Nebennierenkeime oder auch als akzessorische Nebennieren bezeichneten Gebilde als die selbständigen Anteile des Interrenalsystems oder Beizwischennieren persistieren.

Solche Beizwischennieren finden sich, wie aus der Tabelle auf S. 131 ersichtlich ist, als häufige doch nicht konstante Bildungen einmal an den Nebennieren mit diesen verschmolzen, oder in der Region der Nieren und Nebennieren, weiters in der Genitalregion, beim Weibe hauptsächlich am Ligamentum latum *(Marchand, Rossa)*, beim Manne am Samenstrang, Plexus pampiniformis, Hoden und Nebenhoden *(Dagonet, Wiesel, Chiari)* und endlich zuweilen noch an anderen Stellen des Bauchraumes.

Strukturell zeigen diese Beizwischennieren der höheren Wirbeltiere eine weitgehende Identität mit der Rindensubstanz der Nebenniere. Sie besitzen manchmal alle drei Schichten, gewöhnlich allerdings nur die zwei äußeren. In den früheren Angaben, denen zufolge diese Organe auch eine Marksubstanz enthalten sollen, dürfte eine irrtümliche Deutung der innersten Zona reticularis als Mark vorliegen.

Die funktionelle Bedeutung der freien Anteile des Interrenalsystems ist durch die progrediente Entwicklung versprengter Keime und durch die kompensatorische Hypertrophie der sogenannten akzessorischen Nebennieren nach Entfernung der Nebennieren bei Säugern *(Stilling, Velich, Wiesel)*, sowie durch die kompensatorische Hypertrophie zurückgelassener Reste der Interrenalkörper der Selachier *(Biedl)* und durch das Überleben von Teleostiern mit ihrem vorderen kranialen Interrenalsystem allein *(Giacomini)* zur Evidenz erwiesen.

Der in der Nebenniere enthaltene, durch die Rindensubstanz dargestellte Abschnitt des Interrenalsystems ist derjenige Teil, auf welchen sich heute noch die Untersuchungen zur Aufklärung der Funktion in erster Reihe erstrecken. An Hypothesen mangelt es nicht, doch von experimentell gestützten Beweisen für die funktionelle Bedeutung der Neben-

nierenrinde kann zunächst nur die Tatsache angeführt werden, daß die Entfernung der Rindensubstanz, soferne nicht die bei einzelnen Tierarten (Ratte) besonders entwickelten Beizwischennieren eine hinreichende vikariierende Tätigkeit entfalten, mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar ist.

Einige bemerkenswerte anatomische Daten liegen vor. *Elliott* und *Tuckett* verglichen die Nebennierengewichte bei verschiedenen Tieren und fanden, daß im allgemeinen die Größe der Nebenniere mit der Körpergröße und mit der Entwicklung der Muskulatur zunimmt. Es zeigte sich aber, daß die Größenzunahme des Organes in erster Linie durch die Zunahme der Rinde bedingt ist. Je tiefer ein Tier in der Wirbeltierreihe steht, um so größer ist das Adrenalsystem und sein Anteil an der Bildung der ganzen Nebenniere, während das Interrenalgewebe und speziell die Rindensubstanz in der Wirbeltierreihe aufsteigend an Menge zunimmt. Auch während der individuellen Entwicklung findet eine Zunahme an Masse der Nebennierenrinde statt. Während die Marksubstanz mit dem Wachstum des Tieres nur unbedeutend an Größe wächst, zeigt die Rindensubstanz eine sehr bedeutende Zunahme. Beim Meerschweinchen beispielsweise entspricht einer Körpergewichtszunahme um das Fünffache ein Wachstum der Nebennierenrinde um das Zwölffache, während die Marksubstanz nahezu unverändert bleibt. Diese Tierart zeichnet sich durch eine besonders mächtige Entwicklung der Nebenniere aus, die aber fast ausschließlich durch die besondere Größe der Rinde bedingt ist. Die Nebennierenrinde des Meerschweinchens ist fast zehnmal so groß als die des Hundes. Die Größenzunahme der Nebennierenrinde während der extrauterinen Entwicklung konnte auch bei der Katze, beim Hund und beim Kaninchen nachgewiesen werden.

Ein weiteres Wachstum dieses Anteiles der Nebenniere tritt in der Schwangerschaft ein. Die Schwangerschaftshypertrophie der Nebenniere ist zuerst von *Guieysse* beim Meerschweinchen beobachtet und seither bei verschiedenen Tierarten *(Stoerk* und *v. Haberer)* und auch beim Menschen angetroffen worden. Sie beruht aber nicht allein auf einer Hypertrophie der Rindensubstanz, wenn auch diese in erster Reihe betroffen ist, sondern es besteht zugleich eine Zunahme der chromaffinen Zellen, in welchen zahlreiche Karyokinesen anzutreffen sind.

Von *Mulon, Wallart* u. a. wird die Ähnlichkeit zwischen den Zellen der Nebennierenrinde und denen des Corpus luteum verum besonders hervorgehoben und das letztere von *Mulon* geradezu als eine temporäre Nebennierenrinde bezeichnet.

Ein Zusammenhang zwischen der Nebenniere und der Tätigkeit der Keimdrüsen wird durch die Beobachtungen von *Marassini*, *Cecca* sowie *Teodossieff* nahegelegt, welche nach der Kastration eine Gewichtszunahme des Organes, welche in erster Linie durch eine Hypertrophie der Rindensubstanz bedingt war, feststellen konnten. *Marchand* beschreibt die Nebennierenvergrößerung bei Pseudohermaphroditismus. Andrerseits wird auch, von den Beobachtungen von *Bullock* und *Sequeira*, *Adams*, *Shattock*, *Linser, Thumin*, *Brotz* u. a. ausgehend, in welchen Tumoren und Hypertrophien der Nebennieren mit einer Pubertas praecox verknüpft waren, angenommen, daß die Nebennieren, speziell ihre Rindensubstanz, auf die Entwicklung der

Keimdrüsen und der somatischen und psychischen Entwicklung während der Pubertät einen Einfluß ausüben. Beim Morbus Addisonii *(Kyrle)* und bei der angeborenen Hypoplasie der Nebennieren *(Tandler)* finden sich weitgehende Veränderungen an den Hoden sowohl am generativen Anteile, als auch an den interstitiellen Zellen. Nach *Elliott* und *Tuckett* besteht zwischen Nebennieren und Keimdrüsen kein Zusammenhang.

Hypertrophien sowie verschiedenartige Tumoren der Nebennierenrinde sind keineswegs seltene Vorkommnisse. Epitheliale Neubildungen können von der Rindensubstanz der Nebenniere, aber auch vom akzessorischen Interrenalgewebe ausgehen. Hervorzuheben wären die von *Grawitz* unter dem Namen der Struma suprarenalis beschriebenen Hypernephrome in der Niere, die von den *Marchand*schen akzessorischen Nebennieren ausgehenden Tumoren des weiblichen Genitales und epitheliale Tumoren gleicher Struktur an anderen Körperstellen. Alle diese pathologischen Befunde haben aber bisher zur Aufklärung der Funktion der Nebennierenrinde keine Beiträge geliefert.

Die physiologische Erforschung des Interrenalsystems muß sich vorläufig mit der Feststellung der chemischen Zusammensetzung und mit dem näheren Studium der Struktur und jener Strukturveränderungen, welche in der Nebennierenrinde unter besonderen Bedingungen wahrzunehmen sind, begnügen. Die Physiologie des Interrenalsystems ist heute noch im wesentlichen eine **Histophysiologie der Nebennierenrinde.**

Histologie der Nebennierenrinde.

Von der bindegewebigen Hülle der Nebenniere dringen teils dickere, Gefäße und Nerven führende Balken, teils zarte Züge von Bindegewebe radiär gegen das Zentrum des Organes vor. In einiger Entfernung von der Kapsel senden sich diese Balken und Lamellen quere und schräge Verbindungszüge zu und grenzen dadurch eine äußere Rindenzone ab. In dieser, seit *Arnold* als Zona glomulerosa bezeichneten Rindenschichte werden von den vertikalen und außen bogenförmig miteinander verbundenen Bindegewebszügen längliche Fächer von 20—40—60 μ Breite abgegrenzt, welche durch Querzüge in kleinere, rundliche Räume geteilt werden, in welchen die Parenchymzellen liegen. Im mittleren Teile der Rinde verlaufen die Bindegewebsbalken mehr gestreckt in radiärer Richtung, grenzen parallele Räume ab, in welchen nur einzelne, Kapillaren führende Bindegewebssepta in querer und schräger Richtung vorhanden sind (Zona fasciculata *Arnold*). Weiterhin werden die Bindegewebszüge immer zarter und lösen sich in der Nähe der Markgrenze in ein feines Netz feinster Bindegewebsfasern auf (Zona reticularis *Arnold*), in dessen Maschen die einzelnen Parenchymzellen liegen. An der Markgrenze treten dann wieder einige stärkere tangential verlaufende Bindegewebszüge auf.

In den von den Bindegewebszügen gebildeten Fächern, welche durch feinere, quer und schräg verlaufende Sepimente in kleinere oder größere Maschen geteilt werden, liegen die Rindenzellen nicht, wie von *Ecker* beschrieben, in Form von Blasen oder Drüsenschläuchen, sondern typisch beim Menschen, wie bei Tieren als durchaus solide Zellstränge ohne inneren Hohlraum, als die Rindenzylinder *Köllicker*s. Diese zumeist aus einer Zellreihe, zuweilen auch aus zwei bis drei nebeneinander gelegene Zellen

bestehenden Zellstränge verlaufen in der äußeren Schichte gerade oder bandartig gewunden und endigen an den queren Bindegewebszügen an der Kapsel, oder sie können auch bogenförmig umbiegen und ineinander übergehen. In der mittleren Rindenschichte sind diese Zellzylinder entsprechend den länglichen Bindegewebsmaschen in gestreckt radiären Reihen angeordnet. Nach innen gehen die Stränge in ein aus einer Zellreihe bestehendes Netzwerk über, in dessen Lücken die feinen Kapillaren verlaufen. Die anfangs rundlichen Maschen des Netzes werden gegen das Mark zu in radiärer Richtung abgeplattet.

Entsprechend den Änderungen in der Anordnung des Bindegewebsgerüstes und der Zellstränge ist auch die Form und Größe der Zellen in den einzelnen Schichten eine verschiedene. In der äußeren Zone haben die Zellen im allgemeinen eine geringere Größe und verschiedene Gestaltungen. In der menschlichen Nebenniere sind es zumeist polygonale Zellen, welche in tangentialen Flächenschnitten in rundlichen Ballen und rings von Bindegewebe umgebenen Zellnestern zusammenlagern. In der mittleren Schichte nehmen die Zellen an Größe bedeutend zu, zeigen eine rundlich-polygonale, zuweilen in der Richtung der Stränge verlängerte Form und liegen zu mehreren im Querschnitt des Stranges nebeneinander. Gegen die innere Schichte werden die Zellen wieder etwas kleiner und zeigen kubische oder polyedrische Formen, die aber in den innersten Zellsträngen oft in längliche übergehen.

Das zwischen den Zellsträngen der Rinde verlaufende Bindegewebe ist der Träger der zahlreichen Kapillaren und Venen, welche in der äußeren Zone ziemlich weit, in den inneren Zonen besonders zahlreich zwischen durch die Lücken der Stränge ziehen. Eigentliche Arterienstämme sind in der Rinde nicht zu finden. Die Rindenzellen sitzen den dünnen, aus einem Endothel und zuweilen noch einer zarten Bindegewebsmembran bestehenden Gefäßwänden direkt auf.

Die Anordnung des Rindenparenchyms ist in der Hauptsache bei allen Säugetieren die gleiche, nur in bezug auf Form, Größe und Anordnung der Rindenzellen kommen Varietäten vor. Bei manchen Tierarten fehlt die Zona glomulerosa. Die Form der Rindenzellen ist nur beim Menschen eine polygonale, bei den meisten Säugern sind die Zellen der äußeren Zone lang und schmal, zylindrisch. Die schönsten Rindenzylinder finden sich beim Pferd und Hund. Hier erscheinen auf Flächenschnitten öfters als geschlossene Ringe sich präsentierende Zellbalken, welche große Ähnlichkeit mit schlauchförmigen Drüsen aufweisen. Die sowohl vom Standpunkte der normalen, als auch der pathologischen Histologie wichtige Frage, ob es eine Lumenbildung in den Rindenzellverbänden gibt, ist neuerdings von *Stoerk* eingehend erörtert worden. Er konnte zeigen, daß normalerweise keine freien Räume im Bereiche der schleifenförmig angeordneten Rindenzylinder vorkommen. Man kann zuweilen Konfigurationen antreffen, welche das Bild von Lumenformationen vortäuschen können. Wenn nämlich durch stärkere Blutfüllung der Nebennieren Extravasationen in der äußersten Rindenschichte entstanden sind, kommt es zur Abhebung des Zellstranges vom gefäßführenden Bindegewebe und so zu Bildern, welche namentlich, wenn das ausgetretene Blut nicht als solches nachweisbar ist, eine täuschende Ähnlichkeit mit einem Drüsenquer- oder -schiefschnitt aufweisen, die noch dadurch verstärkt wird, daß durch Kompression des

Zellinhaltes eine scheinbare Basalstellung der Kerne eintritt. *Stoerk* kommt auf Grund seiner Befunde zu dem Schlusse, daß in der Nebennierenrinde eine echte Drüsenbildung weder physiologisch, noch pathologischerweise (Hypertrophie, Adenom) vorkommt.

Das wichtigste strukturelle Merkmal der Rindenzellen bilden die fettähnlichen, lipoiden Körnchen, die sogenannten Rindenkörner. Die nähere Besprechung der chemischen Natur dieser Granula folgt später, hier möge nur ihr Verhalten bei der histologischen Untersuchung kurz geschildert werden.

Wenn man die Rinde einer menschlichen oder tierischen Nebenniere in frischem Zustande in physiologischer Kochsalzlösung zerzupft, erhält man eine körnige Masse, in welcher neben einzelnen gut erhaltenen polygonalen, mit Körnchen erfüllten Zellen eine überaus große Anzahl freiliegender, schwach gelblicher, stark glänzender, doppeltbrechender Kügelchen von 1—4 μ Größe liegen. An einzelnen Stellen fließen diese Körnchen zusammen und bilden zum Teil sogenannte Myelinformen, zum Teil größere Tropfen. Größere Tropfen erhält man besonders auf Zusatz von Eisessig oder konzentrierten Mineralsäuren oder 33%iger Kalilauge, während dieselben Säuren oder Kalilauge verdünnt keine Veränderung bewirken. Die Kügelchen werden von Fettlösungsmiteln (Äther, Chloroform, Xylol, am langsamsten durch Alkohol) aufgelöst, in diesen Lösungen erscheinen auf Wasserzusatz wieder größere Tropfen. Die Rindenkörner werden durch Fuchsin, Methylenblau und andere ähnliche Farbstoffe nicht gefärbt, sie lassen sich jedoch durch die Fettfarbstoffe (Alkanna, Sudan III, Scharlach R) intensiv färben. In Überosmiumsäure werden diese Körnchen intensiv schwarz. Die osmierten Körnchen lösen sich aber unter Hinterlassung einer diffus braunen Färbung in den Zellen, wenn die Präparate nachträglich mit Alkohol, Chloroform oder Xylol behandelt oder in Canadabalsam oder in Bergamottöl aufgehellt eingeschlossen werden. Wochenlang bleiben sie geschwärzt in Nelkenöl und noch besser in Glyzerin.

Werden Nebennierenstücke fixiert und dafür Sorge getragen, daß bei der weiteren Behandlung der Stücke und Schnitte keine energischen Fettlösungsmittel (Äther, Chloroform, Alkohol) in Anwendung kommen, dann kann man die Rindenkörner durch Fettfärbungsmittel in schönster Weise darstellen. Am besten eignen sich hierzu Gefrierschnitte von formalingehärteten Objekten, welche in Sudan III oder in Scharlach R die rotgefärbten Rindenkörner zeigen. Es ist aber hervorzuheben, daß in solchen Gefrierschnitten die Rindenkörner bei der nachträglichen Osmierung (Einlegen auf 24 Stunden in *Altmann*s Gemisch) im Gegensatz zum gewöhnlichen sofort geschwärzten Fett sich bräunen und erst bei nachfolgender Alkoholeinwirkung sich schwärzen. Aus den osmierten Nebennierengefrierschnitten werden die braunen Körner von Bergamottöl sofort, sehr rasch von Äther und Xylol, weniger rasch doch innerhalb einer Viertelstunde von Chloroform und Petroläther gelöst. Werden die osmierten Körnchen mit Alkohol bis zur Schwarzfärbung behandelt (24 Stunden), dann werden diese sekundär geschwärzten Rindenkörner von Bergamottöl nach wie vor komplett rapid gelöst, von den anderen Fettlösungsmitteln viel weniger. Äther und Xylol lösen sie noch nach längerer Einwirkung, Petroläther und Chloroform nicht mehr.

Die besten Fixationsmittel für die zytologische Untersuchung der Nebennierenrinde bilden außer Formalin, Formalin-*Müller* und *Zenker*scher Flüssigkeit die osmiumhaltigen Gemische. Die Rindenkörner werden auch in diesen primär nur gebräunt, erst sekundär durch Alkoholeinwirkung geschwärzt. Bei der weiteren Behandlung muß aber darauf geachtet werden, daß Äther und Xylol nicht in Anwendung kommen. Man verwendet daher am besten Paraffineinbettung durch Petroläther, beziehungsweise Chloroform, wobei keine Lösung der osmierten Körnchen stattfindet. Die Schnitte dürfen aber nicht in Xylol aufgehellt und in Kanadabalsam eingeschlossen werden, denn in diesen Reagenzien werden die Rindenkörner sehr bald in großem Ausmaße gelöst. Nach einigen Tagen findet man nur mehr wenig osmierte Rindenkörner, zumeist diffus braun gefärbte Rindenzellen, während die Fettkörnchen gewöhnlicher Fettzellen schwarz gefärbt werden. In Nelkenöl halten sich die Körnchen wochenlang. Am besten ist das Aufhellen und Einschließen in Glyzerin oder in einer gesättigten Lösung von Kali aceticum.

Außer den lipoiden Rindenkörnern lassen sich schon in den embryonalen Nebennieren *Altmanns* fuchsinophile Granula sehr gut färben *(Plečnik)*. Es sind runde Granula von der Größe der osmierten Körner, welche mehrschichtig und konzentrisch um den Kern so angeordnet sind, daß die kleinsten dem Kerne zunächst liegen. In der Zellperipherie werden sie von der Schichte der osmierten Körner umgeben. Dort, wo bei Anordnung der Rindenzellen in Haufen an den zusammenstoßenden Zellflächen keine Rindenkörner liegen, sieht man im Fuchsinpräparat diese Partien dicht mit fuchsinophilen Granulis erfüllt. Für eine Umwandlung dieser Granula in osmierbare Rindenkörner finden sich keine Anhaltspunkte. Durch Äthereinwirkung auf die Schnitte werden nicht nur alle osmierten Rindenkörner, sondern auch ein großer Teil der fuchsinophilen Granula gelöst, andere widerstehen der Äthereinwirkung *(Plečnik)*.

Endlich enthalten die Zellen der Nebennierenrinde noch Pigment. Dieses ist in der innersten Rindenzone, in der Zona reticularis schon bei gewöhnlicher Kern-Plasmafärbung ohne weiteres in Form gelblicher Körnchen zu sehen. Es färbt sich mit *Heidenhains* Eisenhämatoxylin schwarz, mit *Unnas* polychromem Methylenblau und nach Glyzerinätherdifferenzierung tief grasgrün. Bei dieser Färbung heben sich bereits geringe Pigmentmengen gegen die blauen Kerne und das ungefärbte Plasma ab. Die Objekte dürfen aber vorher nicht in osmiumhältigen Flüssigkeiten gelegen sein. Bei der Fixierung in *Altmanns* Gemisch verliert das Pigment die gelbe Farbe, wird schmutziggrünlich und ist von den tiefschwarzen Rindenkörnern leicht zu unterscheiden. In embryonalen Nebennieren ist kein Pigment; *Plečnik* fand dasselbe in geringer Menge bei einem 6 Tage alten Kinde.

Das Pigment kommt sowohl in Rindenkörner führenden, als auch freien Zellen vor. Extrahiert man osmierte Schnitte mit Äther und färbt sie mit Eisenhämatoxylin, so erscheinen in der Reticularis an Stelle der osmierten schwarzen Körner große helle Lücken, in dem wabigen Netz der Zellen aber die tiefschwarz gefärbten Pigmentkörner. Dieses Netzwerk entspricht nach *Dostojewsky* nicht der Filarmasse, sondern stellt das ganze Zytoplasma dar. Die Rindenkörner liegen also in den Plasmawaben, die Pigmentkörner im Plasma selbst *(Plečnik)*.

Chemie der Nebenniere mit Ausschluß des Adrenalins.

Die Erforschung der Nebenniere in bezug auf ihre chemische Zusammensetzung mit Hilfe der weit fortgeschrittenen chemischen Methoden ist trotz des großen Interesses, welches der physiologisch wirksamen Nebennierensubstanz auch von seiten der Chemiker entgegengebracht wurde oder vielleicht gerade deswegen, weil die Aufmerksamkeit besonders in diese Richtung abgelenkt war, heute noch in den ersten Anfängen.

Über die Eiweißkörper der Nebennieren sind wir aus den Untersuchungen von *Nabarro* unterrichtet. Diesen zufolge enthält die Nebenniere einen bei 70° gerinnenden Eiweißkörper, verschiedene Globuline, zwischen 56—75° gerinnend und ein oder mehrere Nukleoproteide. Nach dieser Richtung hin unterscheiden sich also die Nebennieren nicht von den anderen Organen, nachdem die Globuline und Nukleoproteide in allen Geweben zu finden sind. Nach den älteren Angaben sind ferner vorhanden: an Produkten der regressiven Metamorphose: Hippur- und Taurocholsäure *(Vulpian* und *Cloëz)*, Benzoesäure und Taurin (nach *Seligsohn*, doch konnte *Stadelmann* diesen Befund nicht bestätigen), Leucin, Tyrosin, Xanthinbasen (Xanthin, Methylxanthin, Hypoxanthin und Epiguanin nach *Okerbloom*), Inosit *(Külz)*, an Kohlehydraten: Glykogen *(Lubarsch)*, ein dem Jekorin ähnlicher Körper *(Manasse)* und endlich Salze, von diesen phosphorsaures Kali in besonders großer Menge *(Halliburton)*.

A. C. Croftan fand ein diastatisches Ferment, *M. Jacoby* ein oxydatives Ferment, eine Aldehydase in der Nebennierenrinde. Überdies enthält die Nebenniere eine Nuklease, welche Nukleoproteid unter Bildung von Xanthinbasen zersetzt *(Jones)*.

Eine besondere Bedeutung erlangte der Nachweis von **Cholin** in der Nebenniere. *Guarnieri* und *F. Marino-Zucco* haben zwar schon 1888 angegeben, daß im wässerigen Extrakte der Nebennieren Neurin (nach der heutigen Nomenklatur Cholin) enthalten ist und nahmen an, daß die Nebenniere die Aufgabe habe, den Körper vom Neurin zu entgiften. Doch den exakten Nachweis durch die Darstellung des Cholins lieferte erst *Lohmann* (1907).

Lohmann versuchte nämlich, aus der Nebenniere jene Substanz zu isolieren, welche die von *Gürber* zuerst beobachtete blutdruckherabsetzende Wirkung der Extrakte bedingt. Die von Fett befreiten und zerkleinerten Nebennieren wurden unter Zusatz von etwas Essigsäure dreimal mit heißem Wasser extrahiert. Die eingeengten Extrakte wurden zur Reinigung nach *Kutscher* und *Steudel* mit Tannin, Baryt und Bleioxyd behandelt und dann mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der Niederschlag wurde mit Baryt zersetzt, mit Silbernitrat zunächst bei salpetersaurer Reaktion die Alloxurbasen und dann durch Baryt ein weiteres Gemenge von Basen „die Argininfraktion“ ausgefällt. Das Filtrat wurde abermals mit Phosphorwolframsäure gefällt, die Fällung wieder mit Baryt zersetzt und die Basen nach Entfernen des überschüssigen Baryts durch Kohlensäure bis zum dicken Syrup eingeengt. Dieser Syrup wurde mehrmals durch siedenden absoluten Alkohol extrahiert. Die aus dem alkoholischen Extrakte gewonnenen Basen hatten eine starke blutdrucksenkende Wirkung. Die eingeengten alkoholischen Extrakte wurden mit alkoholischer Platinchloridlösung gefällt. Die in Alkohol

unlöslichen Platinate wurden durch Schwefelwasserstoff in die Chloride übergeführt und dann durch wässerige Goldchloridlösung die Aurate dargestellt. Durch zweimaliges Umkrystallisieren und Bestimmen des Schmelzpunktes und des Goldwertes wurde das schwer lösliche Aurat als einheitlich erwiesen und analysiert. Die Analysen ergaben, daß es sich um Cholingoldchlorid handelte. Das Aurat wurde durch Schwefelwasserstoff in das Chlorid übergeführt und dieses im Tierversuche erprobt. Es zeigte sich, daß dieses Cholinchlorid in der Menge von 0·036 *g* in 0·5 cm^3 Ringerlösung einer Katze intravenös injiziert einen jähen Abfall des Blutdruckes, heftige Speichel- und Tränensekretion hervorrief und den Tod des Tieres herbeiführte. Es zeigte sich ferner eine antagonistische Wirkung des Cholins dem Adrenalin gegenüber nicht nur in bezug auf den Blutdruck, sondern auch in der Wirkung auf überlebende Katzendarmstücke. Die Wirkung des Adrenalins, Erschlaffung des Darmes, wird durch Zusatz von Cholin aufgehoben und es treten heftige Kontraktionen ein. In weiteren Untersuchungen prüfte *Lohmann* die Wirkung von Adrenalin und Cholin auf das Herz am überlebenden Kaninchenherzen und fand, daß die durch das Adrenalin verstärkte und beschleunigte Herztätigkeit auf Cholinzusatz von verkleinerten und verlangsamten Kontraktionen abgelöst wird. Der Antagonismus zwischen Adrenalin und Cholin erwies sich als gegenseitig, und es konnte insbesondere der nach subkutanen Injektionen von Cholin reichliche Speichelfluß durch gleichzeitige Injektion von Adrenalin sicher unterdrückt werden. *Lohmann* gelang es ebensowenig, wie später *Frank* und *Isaac* das Eintreten der Adrenalinglykosurie durch Cholin aufzuhalten. Nach *Mansfeld* vermag die subkutane Injektion von Cholin die Entwicklung der Gefäßveränderungen nach Adrenalin hintanzuhalten.

In weiteren Untersuchungen über die Verteilung des Cholins in der Nebenniere fand *Lohmann*, daß aus der Rinde etwa das Neunfache an Cholin gewonnen werden kann, als aus dem Marke. Den Cholingehalt der Marksubstanz bezieht er auf Beimengung von Rinde und gelangt zu dem Schlusse, daß nur die Rinde imstande ist, Cholin zu produzieren geradeso, wie das Adrenalin ausschließlich in dem Marke gebildet wird.

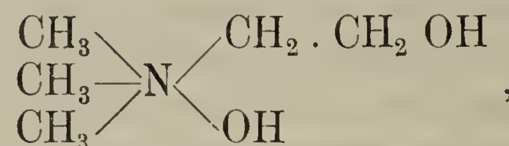
Endlich berichtete *Lohmann*, daß es ihm gelungen ist, aus der Mutterlauge des aus den Nebennierenextrakten erhaltenen Cholingoldchlorids durch langsames Einengen ein weiteres Goldsalz zu gewinnen, das sich nach Umkristallisation als Neuringold[1]) erwies.. Die Goldverbindung wurde durch Schwefelwasserstoff in das Chlorid übergeführt und es zeigte sich im Tierversuch nach der intravenösen Injektion von 0·01 *g* Neurinchlorid beim Kaninchen ein Sinken des Blutdruckes, dem unmittelbar darauf ein starkes Ansteigen folgte. Die Atmung wies zunächst einige verstärkte Exspirationen auf, denen dann ein Kleinerwerden der Atemzüge folgte.

---

[1]) Das Neurin (Trimethylvinylammoniumhydroxyd) hat die Konstitutionsformel: $(CH_3)_3 \equiv N \begin{matrix} CH = CH_2 \\ OH \end{matrix}$. Diese Base entsteht aus dem Cholin durch Abspaltung eines Moleküles Wasser aus der Äthylalkoholgruppe, wodurch letztere in den Vinylrest verwandelt wird.

Das Vorkommen von Cholin im Tierkörper war schon lange bekannt und die pharmakologische Wirkung der Substanz wiederholt *(Gachtgens, Böhm, Brieger, Cervello, Asher* und *Wood, Formánek)* untersucht.

Das Cholin (Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd)



früher auch Neurin genannt, wurde zuerst von *Strecker* in der Galle gefunden, dann als Spaltungsprodukt des Lezithins, beziehungsweise des Protagons in wässerigen Extrakten des Gehirns und von *Mott* und *Halliburton* in der Zerebrospinalflüssigkeit angetroffen. Die letzteren Autoren waren geneigt, die von *Schäfer* und *Moore* nach Injektion von Gehirnextrakten und von *Schäfer* und *Vincent* nach Injektion des alkohollöslichen Teiles der Hypophysenextrakte beobachtete Blutdrucksenkung als Wirkung des Cholins aufzufassen. *Osborn* und *Vincent*, welche nach Injektion von Extrakten aus allen Teilen des Nervensystems einen deutlichen temporären Abfall des Blutdruckes konstatieren konnten, geben wohl zu, daß diese Extrakte Cholin in kleinen Mengen enthalten, können aber die Depressorwirkung nicht auf diesen Körper beziehen, denn sie bleibt auch nach genügenden Mengen von Atropin erhalten, während nach ihren Versuchen das Cholin nach Atropinisierung immer eine Blutdrucksteigerung erzeugt. *Vincent* und *Sheen* fanden dann, daß sich aus allen Arten von muskulösem Gewebe, ferner aus Niere, Leber, Milz, Hoden, Pankreas, Ovarium und Lunge, sowie aus der Schilddrüse Thymus, Nebenniere und Hypophyse eine depressorisch wirkende Substanz extrahieren läßt. *Vincent* und *Cramer* zeigten, daß in wässerigen Extrakten von Nervengeweben zwei Substanzgruppen vorhanden sind, welche, intravenös injiziert, den Blutdruck erniedrigen. Eine Gruppe ist in absoluten Alkohol leicht löslich, die andere kaum löslich. Die alkoholische Lösung enthält zwei depressorische Substanzen. Die Wirkung der einen wird durch Atropin vernichtet, die der anderen nicht. Die Alkohollösung gibt mit Platinchlorid einen leichten Niederschlag, der beim Reinigen prismatische Kristalle liefert, die einen Platingehalt von 32·8% haben, was dem Platindoppelsalz des Dicholinanhydrids entspricht. Die Autoren fanden in Gehirnextrakten kein Cholin und sind der Ansicht, daß die blutdrucksenkende Wirkung dieser Extrakte nicht vom Cholin herrührt.

Die weite Verbreitung des Cholins im Organismus wurde von *Claude* und *Blanchetière* (1907) hervorgehoben und bemerkt, daß das Cholin nicht frei, sondern an Lezithin gebunden in den meisten Geweben und Körpersäften vorkommt. *v. Fürth* und *Schwarz* zeigten, daß in Darmextrakten, sowie in dem sogenannten Sekretin Cholin enthalten ist, welches die Sekretionstätigkeit des Pankreas und der Speicheldrüsen anregt. Der sekretorische Effekt des Cholins wird durch Atropin vollständig aufgehoben. Sie konnten ferner nachweisen, daß der blutdruckerniedrigende Bestandteil der Schilddrüse mit dem Cholin identisch ist. *Schwarz* und *Lederer* konnten die in den Thymus-, Milz- und Lymphdrüsenextrakten vorfindbaren, blutdruckerniedrigenden Substanzen mit dem Cholin identifizieren.

Gautrelet endlich fand Cholin im Pankreas, in der Milz, im Ovarium, in der Schilddrüse, in der Niere, im Hoden, in der Hypophyse, in den

Speicheldrüsen, im Knochenmark und in der Magen- und Darmschleimhaut verschiedener Tiere. Er vertritt die Anschauung, daß die blutdrucksenkenden Extrakte jener Organe, welche bereits von *Livon* unter dem Namen der hypotensiven Drüsen zusammengefaßt wurden, als gemeinsames wirksames Prinzip Cholin enthalten, das in seinen Wirkungen dem Adrenalin gegenüber antagonistisch ist. Er teilt die innersekretorischen Organe in cholinogene und adrenalinogene (chromaffine) ein und meint, daß u. a. die Regulation des arteriellen Druckes durch die Tätigkeit dieser antagonistischen Systeme besorgt wird.

Durch den in diesen Untersuchungen geführten Nachweis des nahezu ubiquitären Vorkommens von Cholin im Tierkörper wird die Bedeutung der Befunde von *Lohmann* wesentlich vermindert. Man wird in dem Vorhandensein von relativ großen Mengen dieser Substanz in der Nebennierenrinde wohl kaum den Beweis für eine spezifische Funktion der Cholinproduktion erblicken können. Es ist vielmehr die Annahme naheliegend, daß das Cholin nur ein Spaltungsprodukt der in allen Organen enthaltenen Phosphatide darstellt und die große Menge von Cholin in einzelnen Geweben nur den Reichtum derselben an diesen Lipoiden anzeigt. Diese Phosphatide neigen sehr zum hydrolytischen Zerfall, wobei sie Cholin abspalten. Der Nachweis von Cholin ist für die Präexistenz unter physiologischen Verhältnissen nicht beweisend.

Doch auch die physiologische Wirkung des Cholins, speziell der Antagonismus dem Adrenalin gegenüber bedarf einer näheren Prüfung. *Modrakowski* konnte nämlich zeigen, daß das käufliche Cholin *(Merck)* wohl eine Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung, welche durch Atropin verhindert werden können, sowie vermehrte Speichel- und Pankreassekretion und Harnabsonderung erzeugt, doch sind diese Wirkungen nur auf muskarinartige Zersetzungsprodukte der Substanz, in erster Reihe auf das Trimethylamin zurückzuführen. Das reine Cholin ist eine relativ wenig giftige Substanz und erzeugt, wie schon *Böhm* angegeben hat, in Dosen von 0·6—2 *mg* pro Kilogramm Körpergewicht nur eine vorübergehende Blutdrucksteigerung und ist auf die Sekretionen wirkungslos. Von der Richtigkeit der Angaben von *Modrakowski,* die in letzterZeit auch von *Busquet* und *Pachon* bestätigt wurden, konnte ich mich selbst überzeugen. Ein von Kollegen *S. Fränkel* mir zur Verfügung gestelltes reines Cholin hatte in der Menge von 4 *mg* pro Kilogramm Hund intravenös injiziert eine deutliche blutdrucksteigernde Wirkung, die bald vorüberging. Einige Tage aufbewahrt, zeigte das Präparat einen deutlichen Trimethylamingeruch, und erzeugte bereits in der Menge von 2 *mg* starken Druckabfall und Pulsverlangsamung. Nach Atropinisierung trat auf eine neuerliche Injektion eine geringe Druckerhöhung ein. Die gelagerte Substanz erwies sich stark toxisch, denn mit Dosen von 1 *mg* pro Kilogramm injizierte Tiere gingen innerhalb weniger Stunden zugrunde.

Das Cholin ist demnach weder eine für die Nebennierenrinde charakteristische, noch auch dem Adrenalin gegenüber antagonistisch wirksame Substanz.

Die Nebenniere enthält noch andere Substanzen, deren wichtige Rolle für eine Reihe von Lebensvorgängen erst in neuerer Zeit erkannt wurde. Das sind die **Lipoide.** Es liegen zwar schon einige Angaben über Fette und fettähnliche Substanzen in diesem Organ aus älterer Zeit vor, doch

war damals die Kenntnis dieser Stoffe vom chemischen Standpunkte noch mangelhaft. Denn die nähere Erschließung der Lipoide verdanken wir erst der neueren und neuesten Zeit. Bei dem Interesse, welches nunmehr den Lipoidsubstanzen von den Physiologen und Pathologen geschenkt wird, beginnt man sich auch mit den Lipoiden der Nebennieren näher zu beschäftigen.

Nachdem ich in dieser Richtung eigene Untersuchungen ausgeführt habe, in welchen die Forschungsmethoden der modernen Lipoidchemie in Anwendung kamen, möge an dieser Stelle ein näherer Bericht über die Lipoide der Nebenniere Platz finden. Zum Verständnisse wird es notwendig sein, zunächst die älteren, fast ausschließlich auf histologische und mikrochemische Untersuchungen basierten Angaben anzuführen und diesen die aus neuerer Zeit stammenden Auffassungen über die Nebennierenlipoide anzuschließen.

Den Morphologen ist es längst bekannt, daß die Nebennierenrinde, beziehungsweise das gesamte, in allen Klassen der Wirbeltiere vorkommende Interrenalgewebe ein auffallendes, gemeinsames zytologisches Merkmal aufweist, die Einlagerung fettähnlicher **Lipoidgranula** in die Zellen dieses Gewebes, das daher vielfach als Lipoidgewebe bezeichnet wird. So veränderlich und vielgestaltig, nach den Feststellungen von *H. Poll* für die einzelnen Säugetierspezies allerdings eindeutig, die Anordnung und der Aufbau des Interrenalsystems ist, die Lipoidgranula, die sogenannten Rindenkörner, bilden einen beständigen und charakteristischen Elementarbestandteil der Zellen der Nebennierenrinde, beziehungsweise aller Interrenalgewebe. Das morphologische Verhalten und die mikrochemischen Eigenschaften dieser Rindenkörner waren es zunächst, welche als Grundlage zur Feststellung ihrer chemischen Struktur benützt wurden.

Das Vorkommen von eigentümlichen Körnern in der Nebennierenrinde ist, seitdem diese von *Simon* und *Ecker* (1846) zum erstenmal beschrieben wurden, von allen Untersuchern bestätigt worden. Die älteren Autoren betrachteten sie durchwegs als Fettkörnchen und brachten nur über ihre Verbreitung bei verschiedenen Tieren und ihre Menge in den einzelnen Anteilen der Rinde nähere Angaben. Nach *Köllicker* gibt es Tiere, wie die Karnivoren und Nager, bei denen die Nebennieren so reich an Fett sind, daß die ganze Rinde eine gelblichweiße Farbe annimmt. Auch das Pferd hat in dem äußeren Teil der Rinde viel Fett, wogegen beim Schwein und bei Wiederkäuern die Rinde grau und die Zellen fettarm und blaß erscheinen. In der Mitte steht der Mensch, bei dem in der Jugend das Fett spärlicher ist, nach und nach zunimmt, so daß schließlich die ganze Rinde mit Ausnahme der innersten Zone gelbweiß wird. Die meisten Autoren finden, daß die Körnchen, die sie für die Fetttröpfchen halten, in der mittleren Partie der Rinde am reichlichsten vorkommen, daß ihre Anzahl nach außen sowie nach innen beträchtlich abnimmt, wobei die Zellen der inneren Schichte neben den eigentlichen Rindenkörnchen noch andere Einschlüsse, vor allem Pigment enthalten.

Nachdem schon *Moers* und *Arnold* über die Resistenz der stärker glänzenden Rindenkörner gegenüber Alkalien und Essigsäure berichteten, war es *A. v. Brunn*, welcher zum erstenmal die Frage nach der eigentlichen Natur dieser Körper aufwarf. Nachdem er findet, daß die zahlreichen,

hellglänzenden Rindenkörner in den Zellen der äußeren Rindenzone sich in Essigsäure und Äther nicht lösen und mit Osmiumsäure sich nicht schwärzen, hält er dieselben nicht für Fett. Ebenso hält *Braun* die stärker lichtbrechenden Körner in der Nebennierenrinde von Reptilien nur teilweise für Fettkugeln. Auch *Gottschau* beschreibt die in der innersten Nebennierenrindenschichte der Säugetiere vorkommenden, stark lichtbrechenden Körnchen als unlöslich in Essigsäure und Kalilauge.

Nähere Angaben über das mikrochemische Verhalten dieser Rindenkörner lieferte zuerst *H. Rabl* von den Nebennieren des Huhnes. Er zeigte, daß die Rindenkörner sich in Alkohol, Äther und Chloroform lösen, mit Osmiumsäure schwärzen und mit Alkanna rot färben. Während aber osmierte Fette in Chloroform und Bergamottöl unlöslich sind, lösen sich die osmierten Rindenkörner in diesen Reagenzien und auch in Xylol auf. *Rabl* hält sie daher nur für fettähnliche Körper. Während *M. Pfaundler* diese Angaben bei der Untersuchung der Nebennieren des Pferdes und des Hundes bestätigt, hebt *Alexander* ausdrücklich hervor, daß die Rindenkörner sich mit Osmium nicht schwarz färben, sondern nur einen bräunlichen Ton annehmen, daher eine andere chemische Substanz als Fett seien.

Kaiserling fand dann im Jahre 1895, daß sich der weitaus größere Teil der Körnchen bei der Anwendung von polarisiertem Licht als doppelbrechend erweist. *Orgler* beschrieb in Fortsetzung der Untersuchungen von *Kaiserling* das optische Verhalten dieser, früher schon als stark lichtbrechend bekannten, 0·4—18 μ, im Durchschnitt 4—5 μ messenden Körnchen näher und gibt in bezug auf ihr mikrochemisches Verhalten folgendes an. Sie sind unlöslich im Wasser, leicht löslich in Äther und Chloroform, schwer löslich in Alkohol. Von Natronlauge, Essigsäure, konzentrierter Schwefelsäure werden sie nicht angegriffen. Sie färben sich mit Sudan III rot und verlieren dabei die Fähigkeit der Doppelbrechung. Mit Osmiumsäure behandelt, nehmen sie einen grauschwarzen Ton an, bei längerem Verweilen in Osmiumsäure, wie z. B. bei der Fixierung nach *Altmann*, werden sie schwarz. Die Anisotropie wird auch durch die Einwirkung der Osmiumsäure, sowie durch jedes Fixations- und Härtungsverfahren zum Verschwinden gebracht, so daß dann der optische Unterschied dem Fett gegenüber nicht mehr vorhanden ist. Nur die Löslichkeit der Rindenkörner in Xylol, Chloroform und in Bergamottöl unterscheidet sie nunmehr von den in diesen Reagenzien unlöslichen osmierten Fetttröpfchen. *Orgler* schließt aus seinen Beobachtungen, daß die Nebennierenrindenkörnchen mit Fett nicht zu identifizieren sind und er hält auf Grund der Anisotropie, des Verhaltens gegenüber Osmium, der Resistenz gegen Essigsäure und Natronlauge eine verwandtschaftliche Beziehung zum Myelin der markhältigen Nervenfasern für wahrscheinlich.

Sehr eingehend befaßten sich mit der chemischen Natur der Rindenkörner *Hultgren* und *Andersson* und fanden, daß diese Körner sämtliche mikrochemische Reaktionen des Fettes zeigen. Doch ist ihre größere Lösbarkeit nach der Osmierung von Fett abweichend. Sie denken an Lezithin, nachdem *Alexander* den großen Lezithingehalt der Nebennieren nachgewiesen hat und unter Berücksichtigung der großen Menge von sogenannten Myelinformen, die nach Zusatz von Wasser zur Ätherlösung auftreten. Nachdem ihnen der Nachweis des Phosphorgehaltes dieser Körner nicht

gelungen ist, müssen sie die Frage, ob in den Nebennierenrindenkörnern Lezithin in größerer oder geringerer Menge enthalten ist, unbeantwortet lassen und können über die Natur der Körner nur so viel aussagen, daß sie Fette sein müssen, die aber vielleicht in der einen oder anderen Hinsicht von gewöhnlichen Fetten abweichen. 1902 gibt *P. Ewald* an, daß sich die Nebennierenrinde mit Scharlachrot diffus hellrot färbt und er glaubt eine Fettinfiltration, keine Fettentartung vor sich zu haben.

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von *Plečnik* (1902). Dieser Autor konnte zeigen, daß beim menschlichen Embryo von 5 *cm* Länge alle Zellen der Nebennierenrinde Körner enthalten, wenn auch in geringerer Menge und Größe als beim Erwachsenen. Im Stadium von 12—15 *cm* Länge hat der Körnerreichtum besonders der peripheren Rindenzellen und auch ihre Größe beträchtlich zugenommen. Im späteren Embryonalleben bleiben die Verhältnisse, die sich auch in der Zeit der postembryonalen Periode nicht wesentlich ändern. Das relative Maximum in der Menge der Rindenkörner wird in der 2. Hälfte des ersten Lebensjahres erreicht, von da ab unterliegt die Anzahl derselben vielfach unerklärlichen Schwankungen. Doch ist eine große Körnermenge in der Nebennierenrinde nicht als ein Produkt einer Fettdegeneration anzusprechen. Für die Frage nach der Natur der Rindenkörner sind die Versuche von *Plečnik* deswegen von Bedeutung, weil er die von *Lewinson* angegebene, an die *Weigert*sche Chromhämatoxylin-Markscheidenfärbung angelehnte Fettfärbungsmethode an den Nebennieren geprüft hat. Er fand, daß in Nebennieren, welche in *Müller*scher Flüssigkeit längere Zeit gehärtet wurden, die Rindenkörner nach dieser Methode ebenso blau gefärbt werden, wie das Fett in den interstitiellen Hodenzellen, während das subepikardiale Fett und das Phosphornierenfett mit dieser Methode keine Färbung zeigen. In solchen Nebennieren werden die Körner auch durch die Einwirkung von *Altmann*schem Gemisch und Abspülung mit Wasser oft schwarz gefärbt, nicht aber das subepikardiale Fett und die Phosphorniere.

Bernard und *Bigart* haben (1902) mit Hilfe von 1%iger Osmiumsäure in der Nebennierenrinde, insbesondere in der äußeren Schichte der Zona fasciculata, der sogenannten Zona spongiosa, zwei Zelltypen oder richtiger zwei differente Zellzustände unterschieden, je nachdem die Zellen gewöhnliches osmierbares Fett in feineren oder größeren Tropfen oder nur durch Osmiumsäure hell bis dunkelgrau gefärbte Körnchen enthielten. *Mulon* zeigte dann, daß die graugefärbten Körnchen in Terpentin, Xylol, Bergamottöl, Cedernöl nachträglich gelöst werden. Die als Spongiozyten benannten Zellen sind nach *Mulon* solche, deren Protoplasma mit fettähnlichen Körnchen erfüllt ist. Ihr spongiöser Habitus ist nur eine Folge der sekundären Lösung der Tröpfchen beim Einschließen. *Bernard* und *Bigart* nennen diese Substanz labiles Fett und betrachten es als ein Funktionsprodukt der Zellen, während ihrer Meinung nach das gewöhnliche Fett pathologisch entstanden sein kann. *Bernard, Bigart* und *Labbé* halten das labile Fett für Lezithin oder ein Gemenge von Lezithinen. Sie bestimmten einerseits durch Extraktion mit Äther und Alkohol das gesamte Fett und andrerseits die Gesamtmenge des in den Nebennieren enthaltenen Phosphors und fanden das Verhältnis des Phosphorfettes zum gesamten Fett 45·3 : 100 beim Pferde, 48·8 : 100 beim Schafe, 52·7 : 100 beim Kaninchen. Das Phosphorfett bildet beim Pferde 6·77% des Organes, beim Men-

schen ist das Verhältnis des Lezithinfettes zum gesamten Fett 13·1 : 100; das Lezithinfett beträgt 2·08% des Gesamtgewichtes. Nach diesen Autoren wird das Lezithin in den Nebennieren aktiv produziert. Unter dem Einfluß von Muskelarbeit fanden sie eine erhebliche Zunahme an Zahl und Größe der labilen Fettkörnchen in den sogenannten Spongiozyten, während das gewöhnliche Fett unverändert blieb.

Mulon weist (1903) die Doppelbrechung der Rindenkörner in den Nebennieren des Meerschweinchens nach, die, wie wir wissen, schon von *Kaiserling* festgestellt wurde. *Mulon* bemerkt, daß *Darest* schon im Jahre 1866 im Ei, in den Nebennieren und in anderen Geweben doppelbrechende Körnchen beschrieb, und *Dastre* im Jahre 1877 gezeigt hat, daß diese doppelbrechenden Körnchen nichts anderes, als Lezithin sind. Nach *Mulon* wären ölsaures Natron und Lezithin die einzigen doppelbrechenden Körper, welche in Äther und Alkohol löslich sind. Er nennt die Zona spongiosa als Zone lecithinogène. Bei Verwendung der *Weigert*schen Hämatoxylinkupfermethode in der Modifikation nach *Régaud* zur Färbung der Rindenkörner findet er, daß sich diese ebenso wie die Markscheiden blau färben. *Bonnamour* und *Policard* stellten für die Nebennieren des Frosches fest, daß die Rindenkörner durch folgende Charaktere ausgezeichnet sind: Grauschwarze Färbung in Osmium, nachherige Löslichkeit in Kanadabalsam und Xylol, blaue Färbung mit *Weigert*schem Hämatoxylin. Sie betrachten diese Substanz als ein Phosphorfett aus der Gruppe der Lezithine.

Die für ein spezifisches Produkt der Nebennierenrinde gehaltenen doppelbrechenden Körnchen fand *Kaiserling* weiters in einer Amyloidniere mit starker Fettmetamorphose und zusammen mit *Orgler* in einer Reihe von Organen im Zustande der Rückbildung und fettigen Degeneration, so bei der Rückbildung der Thymus, bei der Fettmetamorphose der Intimazellen der Gefäße, in der großen weißen Niere usw. Sie hielten diese doppelbrechenden Körnchen identisch mit den von *Schmidt* und *F. Müller* beschriebenen Myelintropfen des Bronchialschleimes und bezeichneten diese Körnchen mit dem Namen Myelin, ohne damit einen chemischen Begriff verknüpfen zu wollen. Auch *Albrecht* bezeichnete mit dem Namen Myelin tropfige Gebilde und Figuren, welche bei Kernzerfall, wie z. B. bei postmortaler Aufbewahrung von Nieren bei Körpertemperatur, im Zellleib entstehen und welche sich im umgekehrten Verhältnis zum Kern mit Neutralrot färben. In gleicher Weise beschrieben *Dietrich* und *Hegler* das Auftreten von Myelinfiguren bei Autolyse von Organen unter aseptischer Aufbewahrung. Durch rasche mäßige Erhitzung gequetschter Nebennierenrinde auf dem Objektträger konnte *Albrecht* alle möglichen Formveränderungen der doppelbrechenden Körnchen von leichter Vergrößerung bis zur Größe etwa der Tropfen bei der Fettinfiltration der Leber mit ausgesprochener Doppelbrechung und vielfach deutlicher Bildung von Myelinformen hervorrufen. Übereinstimmend mit der von *Kaiserling* und *Orgler* ausgesprochenen Vermutung hielten auch andere Autoren *(Orgler, Loehlein, Rosenfeld)* die bei der fettigen Degeneration und trüben Schwellung auftretende doppelbrechende Substanz für Protagon.

Eingehende Untersuchungen über diese myelinartigen und doppelbrechenden Substanzen in der Nebennierenrinde liegen von *O. Herrmann* vor (1905). Die doppelbrechenden Substanzen finden sich in der mensch-

lichen Nebennierenrinde als physiologische Bestandteile von der Geburt bis zum Greisenalter in mehr oder weniger reichlichen Mengen. Man trifft sie in Form von runden, in der Größe wechselnden Tropfen, für welche folgende Reaktionen charakteristisch sind. Sie sind gegen Alkalien und Essigsäuren resistent, *Lugol*sche Lösung färbt sie leicht gelb, *Millons* Reagens beim Erwärmen rosa, Chloroform und Äther lösen sie leicht auf, in Alkohol sind sie schwer löslich, Osmium färbt sie nur braun, wobei sie ihre Doppelbrechung verlieren, bei Fixation in *Flemming*scher Lösung färben sie sich schwarz.

Vor allem wichtig ist das Verhalten gegen Neutralrot: die doppelbrechenden Tropfen färben sich mit Neutralrot nicht. Dagegen finden sich neben den Tropfen myelinartige Schollen, welche Neutralrot annehmen. Die Neutralrotfärbung tritt noch mehr hervor bei schlecht konservierten Organen, wenn keine Kernfärbung da ist. Die doppelbrechenden Tropfen können also mit den neutralrotfärbbaren Myelinsubstanzen *(Albrecht)* nicht identisch sein.

Nach Formalinhärtung finden sich außer den Tropfen mit Fettponceau gefärbte nadelförmige Kristalle, welche Farbstoff aufnehmen und vielfach noch Doppelbrechung erkennen lassen. Die gleichen doppelbrechenden Tropfen wie beim Menschen finden sich bei der Ratte in großer Zahl. Dagegen werden sie beim Meerschweinchen und in der Regel auch beim Kaninchen vermißt. Die Zellen der Kaninchennebennieren sind mit kleinen eckigen Körnchen angefüllt, die oft zu größeren Schollen vereint zusammenliegen, welche keine Doppelbrechung geben und sich in der frischen Nebenniere nicht mit Neutralrot färben.

Bei Erzeugung autolytischer Prozesse, bei Aufbewahrung im Brutschrank, frei in der Bauchhöhle oder im geschlossenen Gummisäckchen nehmen die Körnchen Neutralrot an. Ein vermehrtes Auftreten von Doppelbrechung findet aber nicht statt. Auch keine deutliche Umwandlung der eckigen Körnchen in größere Myelinformen oder in Tropfen ließ sich feststellen. In der Randzone frei implantierter Nebennieren läßt sich Fettsäure färberisch nachweisen. Dieser Befund läßt sich am leichtesten erklären, wenn man annimmt, daß durch die von außen eindringenden Körpersäfte vereint mit den Leukozyten eine Resorption eingeleitet wird, welche mit Spaltung der Myelinsubstanzen einhergeht.

Weitere Schlüsse über die Natur der scholligen Bestandteile der Kaninchennebenniere und der doppelbrechenden Tropfen, die in den menschlichen Nebennieren reichlich, in den von Kaninchen spärlich vorkommen, vermochte *Herrmann* aus seinen Untersuchungen nicht zu ziehen.

Untersuchungen über den Fettgehalt der Nebennieren bei verschiedenen pathologischen Zuständen hat *Napp* (1905) veröffentlicht, doch hierbei das Verhalten der Doppelbrechung nicht berücksichtigt und als Fett nur den mit Sudanrot färbbaren Zellinhalt bestimmt. Auch von *Babes* und *Jonesco* liegen Mitteilungen über die Verteilung des Fettes in den Nebennieren vor. Diese Autoren geben an, daß die Verteilung des Fettes in der Nebennierenrinde nach der Tierart und Alter differiert und durch verschiedene pathologische Vorgänge, wie Inanition, akute und chronische Infektionskrankheiten, eine starke Verminderung erfährt. Sie haben ferner eine Abnahme der Fettkörnchen in der Kaninchenneben-

rinde dann konstatieren können, wenn durch intravenöse Injektionen von kleinen Mengen Adrenalin das Organ zur Hypertrophie gebracht wurde. *Babes* findet, daß bei sehr fettreichen Nebennieren und bei Adenomen der Nebennieren die Rindenzellen mit kristallinischen, doppelbrechenden Körnchen erfüllt sind, welche in ihrer Reaktion dem Protagon ähneln. Diese doppelbrechenden Körnchen können das gewöhnliche Fett vollkommen verdrängen.

In sehr eingehenden histologischen Untersuchungen beschäftigten sich *Elliott* und *Tuckett* (1906) mit den, in der Nebennierenrinde vorkommenden Körnchen. Sie unterscheiden in der Nebenrinde vier Arten von Substanzen, welche als Sekretionsprodukte aufgefaßt werden können, und zwar: die Fettkörnchen, die doppelbrechende Substanz, Pigmentkörnchen in der Rinde und die chromaffine Substanz im Marke. Das Fett der Nebennierenrinde unterscheidet sich von anderen Fetten durch seine leichte Löslichkeit in ätherischen Ölen; es färbt sich rot mit Scharlach R. Die doppelbrechende, in Äther lösliche Substanz kommt mit dem echte Fette assoziiert in der Rinde vor, doch sind die Substanzen nicht immer gleichmäßig in der Rinde verteilt, sondern mitunter räumlich voneinander getrennt. Beim Meerschweinchen findet sich das Fett nur im äußeren Drittel, während die doppelbrechende Substanz in der ganzen Rinde vorkommt. Bei der Katze liegt die anisotrope Substanz gewöhnlich in der äußeren Rindenlage, doch manchmal auch in der inneren Rindenlage völlig vom Fett getrennt. Beim Kaninchen ist die Verteilung des Fettes eine gleichmäßige und unter dem Polarisationsmikroskop erscheint die Rinde gleichförmig mit glitzernden Kristallen besetzt. Ein gleiches Verhalten zeigt auch die menschliche Nebenniere. Bei einzelnen Tierarten ist wohl Fett, doch keine doppelbrechende Substanz vorhanden, so fehlt sie völlig in der Nebennierenrinde des Schafes und des Wales. Bei anderen hingegen, wie z. B. beim Huhn, ist sie in solcher Menge vorhanden, daß die ganze Rinde mit großen nadelförmigen Kristallen ohne Rücksicht auf die Zellgrenzen erfüllt erscheint. Nach *Elliott* und *Tuckett* müssen Fett und doppelbrechende Substanz als zwei verschiedene Sekretionsprodukte der Nebennierenrinde betrachtet werden, welche aber miteinander in innigen Beziehungen stehen. Im Ruhezustande des Körpers nimmt die doppelbrechende Substanz zu, während das Fett parallel an Menge abnimmt. Bei der Muskelarbeit bis zur Erschöpfung verschwindet die anisotrope Substanz und das Fett breitet sich über die ganze Rinde aus. Die Autoren betonen jedoch, daß beide Substanzen nicht die wichtigsten allgemeinen Produkte der Rindentätigkeit darstellen können, denn sie können bei manchen Tierarten, wie z. B. beim Schaf fehlen. Für die Meerschweinchennebennierenrinde sind die braunen Pigmentgranula charakteristisch. Diese häufen sich in der Ruhe an und verschwinden sehr frühzeitig bei erschöpfender Muskelarbeit, wobei im Zytoplasma der Zellen an ihrer Stelle Fett sich bildet.

Über die chemische Natur der doppelbrechenden Substanz äußern sich diese Autoren nicht näher, sie betonen nur, daß diese mit dem Fett nicht identisch sein kann, und daß es sich angesichts des Brechungsvermögens wahrscheinlich um Myeline in Verbindung mit Lezithin handeln dürfte.

Die doppelbrechende lipoide Substanz wurde, wie wir gesehen haben, zunächst fast allgemein als Lezithin angesehen. Die Annahme war nahe-

liegend, nachdem *Virchow* bereits 1857 auf das Vorhandensein eines von ihm als Myelin(Markstoff) bezeichneten Körpers in der Nebenniere aufmerksam gemacht hat, den er seiner chemischen Natur nach mit der von *Gobley* als Lezithin bezeichneten Substanz identifizierte. Bald darauf hat allerdings *Bennecke* betont, daß bei der Bildung myelinartiger Substanzen das Cholesterin an eine besondere fettartige Substanz gebunden eine Hauptrolle spielt. Doch hat *Alexander* den besonderen Reichtum der Nebenniere an Lezithin wieder ausdrücklich hervorgehoben. Er gelangte zu seinen besonders hohen Zahlen dadurch, daß er den Phosphorgehalt des Ätherextraktes der Nebenniere einfach mit 8·8 multiplizierte. Die Gebrüder *Marino-Zucco,* sowie *Guarneri* und *Marino-Zucco* haben aus dem Ätherextrakte der Nebenniere Neurin und Glyzerinphosphorsäure gewonnen, während *Manasse* aus diesem Organe einen Körper darstellte, der einen Phosphorgehalt von 4·44% besaß und nach energischer Säurespaltung ein Kohlehydrat lieferte, so daß er diese Lezithinkohlehydratverbindung für Jekorin hielt.

Orgler untersuchte (1904) die Nebennieren auf einen etwaigen Gehalt an einem protagonähnlichen Körper. *Liebreich* bezeichnete mit dem Namen Protagon eine einheitliche Substanz, welche er als Muttersubstanz der im Gehirn vorkommenden Lipoide betrachtete. (Späterhin wurde das Protagon fälschlich als ein im wesentlichen aus Cerebrin und Lezithin bestehender Körper aufgefaßt, denn es ließen sich Cerebroside, welche phosphorfrei sind, und Phosphatide aus dem Protagon abspalten. Das Cerebrin ist ein noch nicht genau definierter CON-hältiger Körper, während das Lezithin nach den Untersuchungen von *Strecker* und *Diakonow* zunächst allgemein als Di-Stearyl-Glyzerinphosphorsäure-Cholin betrachtet wurde. Es hat aber schon *Thudichum* darauf hingewiesen und es wurde von *Fränkel* gezeigt, daß solche gesättigte Lezithine gar nicht existieren, und daß alle Lezithine ungesättigte Phosphatide sind und selbst aus dem *Diakonow*schen Lezithin hat *Diakonow* selbst die ungesättigte Ölsäure abscheiden können, so daß die Angabe über ein gesättigtes Di-Stearyllezithin auf unrichtige Wiedergaben der Experimentaluntersuchungen in den Lehrbüchern zu beziehen ist.) *Orgler* konnte aus den Nebennieren durch Extraktion mit Alkohol und Äther einen gelblichweißen Körper erhalten, der bei der mikroskopischen Untersuchung aus feinen, leicht gekrümmten, rosettenförmig angeordneten Nadeln bestand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren erhielt er einen schneeweißen Körper, den er, nachdem er keine Färbung mit Osmium zeigte, für lezithinfrei hielt. Der Phosphorgehalt mit 1·60% war höher, als ihn die meisten Untersucher für das Protagon fanden. Mit der ihm zur Verfügung stehenden geringen Menge der Substanz konnte er zum Nachweise der Kohlehydratgruppe nur die Farbenreaktion anwenden, die positiv ausfiel. *Orgler* hält auf Grund seiner Untersuchungen die anisotropen Körnchen in der Nebenniere für Protagon.

Nachdem jedoch *Panzer* gezeigt hat, daß die in der Niere gefundenen doppelbrechenden Substanzen keine Protagone, d. h. keine phosphorhaltigen Verbindungen, sondern Cholesterinester sind, haben *Adami* und *Aschoff* im Anschluß an die Untersuchungen *Lehmann*s und *Schenk*s über die flüssigen Kristalle künstlich solche Verbindungen herzustellen gesucht, die den im Körper gefundenen doppelbrechenden Tropfen, also flüssigen Kristallen entsprachen. Sie konnten hierbei feststellen, daß in erster Linie Chole-

sterinester rein oder in Gemischen mit Fettsäuren oder Fetten oder Cholesterin in Frage kommen müssen. Durch diese Untersuchungen war es wahrscheinlich gemacht, daß es sich bei der anisotropen Substanz der Nebenniere um Cholesterinester handelt. Demgegenüber hat allerdings *Wright* darauf hingewiesen, daß auch Gemische von Cholesterin mit Fettsäuren doppelbrechende Tropfen liefern können und speziell in bezug auf die Nebenniere betont, daß in ihrer Rinde ein Gemenge von Cholesterin mit Lezithin und Fettsäuren enthalten und als Sekretionsprodukte zu betrachten sind.

Rosenheim und *Tebb* konnten aus der Nebennierenrinde des Ochsen eine weiße kristallinische Substanz mit 3·4% Phosphor isolieren, welche in allen ihren physikalischen Eigenschaften dem Diamidomonophosphatid: *Thudichums* Sphingomyelin, dem wichtigsten Bestandteil des sogenannten Gehirnprotagons entsprach, das von ihnen beschriebene Phänomen der Sphärorotation aufwies und in anisotropen Sphärokristallen kristallisierte.

Diese Autoren berichteten 1909 über weitere Untersuchungen über die Lipoide der Nebenniere.

Bei der ersten Extraktion getrockneter Nebennieren mit kaltem Aceton fanden sie eine große Menge kristallisierter Substanz, welche hauptsächlich aus Stearinsäure mit geringen Mengen von Cholesterinestern gemengt bestand. Die letzteren wurden nicht identifiziert, sondern nur aus der Analogie mit den, von *Panzer* aus der großen weißen Niere isolierten Cholesterinestern erschlossen. Aus der Muttersubstanz des kalten Acetonextraktes isolierten sie freie Palmitinsäure und eine ungesättigte Fettsäure, überdies noch Fett.

Aus dem heißen Acetonextrakt erhielten sie eine geringere Menge von kristallisierter Substanz, aus welcher Cholesterinstearat und Cholesterinpalmitat in reinem Zustand isoliert wurden. Sie erhielten ferner das Phosphatid: Sphingomyelin und das phosphorfreie Galaktosid: Phrenosin. Das letztere wurde durch polarimetrische Schätzung der Galaktose, welche bei der Hydrolyse erhalten wurde, identifiziert. Freies Cholesterin konnte trotz besonderer Aufmerksamkeit in dieser Richtung nicht vorgefunden werden. Auch mit Hilfe des sehr empfindlichen Nachweises von freiem Cholesterin nach der Methode von *Windaus* mit Digitonin fanden sie weder im kalten, noch im heißen Acetonextrakte der Nebenniere freies Cholesterin. Die Autoren betonen, daß ihre Resultate die Annahme von *Powell White,* daß die anisotropen Substanzen in der Nebenniere ein Gemenge von freiem Cholesterin und Fettsäuren seien, nicht unterstützen, hingegen mit einer anderen Beobachtung desselben Autors übereinstimmen, daß reine Cholesterinester keine doppelbrechenden Tropfen liefern, wohl aber in der Gegenwart von Fettsäuren. Nachdem *Bünz, Tebb* sowie *Moore* die Existenz echter Cholesterinester in den Organen unter physiologischen Bedingungen bestritten, erscheint der Nachweis von Cholesterinpalmitat und Cholesterinstearat in der Nebenniere sehr bemerkenswert.

Nach der Ansicht von *Rosenheim* und *Tebb* bestehen die anisotropen Substanzen der Nebenniere aus einem Gemenge von freien Stearin- und anderen Fettsäuren mit Cholesterinestern sowie aus einer geringen Menge von Sphingomyelin.

In einem Referate zur Morphologie der lipoiden Substanzen hebt *Aschoff* (1909) auf Grund eigener Versuche hervor, daß folgende Körper doppelbrechende Myelinfiguren und gelegentlich auch Tropfen zeigen können:

1. Die Phosphatide, darunter das Lezithin, welches freilich schwer rein zu gewinnen ist.
2. Die Seifen der Ölsäuren.
3. Die Cholesterinester.
4. Die Lösungen des Cholesterin in den Phosphatiden, in den Fettsäuren und in den Fetten.
5. Die Lösungen der Cholesterinester in den Fetten (vielleicht auch in den Phosphatiden, was nicht versucht worden ist).

Von diesen fünf Kategorien anisotroper Substanzen gaben aber nur die Cholesterinester mit Leichtigkeit und Konstanz dauerhafte Emulsionen doppelbrechender Tröpfchen. Die Substanzen 1. und 2. gaben oft vorübergehende, zufällige anisotrope Tropfenbildungen, aber keine sicheren Resultate. Umgekehrt lieferten die Mischungen 4. und 5. wohl stets tropfenartige Emulsionen, aber entweder ohne Doppelbrechung oder mit grober kristallinischer Fällung der Tropfen ohne typisches Kreuz. Im wesentlichen sind es also die Cholesterinester, welche die doppelbrechende Substanz darstellen.

In bezug auf die färberischen Reaktionen der Cholesterinester gibt *Aschoff* an, daß sie sich mit Sudan gelbrötlich, mit Nilblausulfat schwach rötlich, mit Osmiumsäure grau, bei der Färbung mit Neutralrot und nach dem Verfahren nach *Golodetz* nicht färben und bei der Chromierung in unlösliches Lipoid mit positiver Sudanfärbung übergeführt werden.

Die anisotropen Tropfen zeigen im färberischen Verhalten eine Übereinstimmung mit den Cholesterinestern. Sie färben sich mit Sudan, Ponceaurot und Nilblausulfat wie die Neutralfette und bleiben nach dem *Golodetz*-Verfahren, welches freies Cholesterin schon in Spuren durch Braun- bis Violettfärbung mit Hilfe eines Gemisches von Formaldehydschwefelsäure nachweist, ungefärbt. *Aschoff* vertritt die Anschauung, daß es sich bei dem Auftreten der anisotropen Tropfen nur um eine Modifikation der gewöhnlichen Verfettung, eine besondere Art von Fettspeicherung handeln könne, und daß aus dem Auftreten der Doppelbrechung nicht auf die degenerative, endogene Bildung der Tropfen geschlossen werden dürfe. Es handelt sich stets um rein infiltrative Prozesse. Dafür spricht das Nebeneinandervorkommen von isotropen und anisotropen Tropfen in ein und denselben Zellen und insbesondere auch das physiologische Vorkommen in den Zellen der Nebennierenrinde.

Über die physiologische Bedeutung anisotroper Substanzen kann nichts Sicheres gesagt werden. Gegenwärtig ist die Anschauung vorherrschend, daß von den Lipoiden die Lezithine als Aktivatoren der Fermente, die Cholesterine als Schutzkörper dienen. Es ist nämlich experimentell festgestellt, daß Cholesterine mit saponinartigen Substanzen (Saponin, Digitonin) unlösliche, schwer spaltbare additive Verbindungen geben. Über die Funktion der in Tropfenform sichtbaren sogenannten Myeline wissen wir so gut wie nichts.

In den meisten Fällen pathologischen Vorkommens der doppelbrechenden Substanz scheint es sich nur um einen Resorptions- oder Speicherungsprozeß bei starkem Angebot von Cholesterinverbindungen zu handeln.

Für das physiologische Vorkommen der anisotropen Substanz in der Nebennierenrinde ist bis jetzt keine Erklärung gefunden. Die Annahme von *Bernard* und *White*, daß die Nebennierenrinde Lezithine und Cholesterine in Verbindung mit Fett sezerniere, ist nur eine Hypothese.

Aschoff erwähnt auch den Befund von *Ciaccio*, daß die sog. Myelinformen der Nebennierenrinde bei Chromierung schwer löslich werden und dann trotz Alkohol- und Xylolbehandlung und Paraffineinbettung eine sehr deutliche Sudanfärbung zeigen. *Ciaccio* hält auf Grund seiner Versuche mit angeblich reinem Lezithin und Protagon die Reaktion für eine spezifische Lezithinreaktion und glaubt, daß das Lezithin ein Produkt des Zellstoffwechsels sei.

Demgegenüber bemerkt *Aschoff* mit Recht, daß die experimentell chemischen Prüfungen *Ciaccio*s keinen sehr großen Wert haben, nachdem es Protagone als einheitliche chemische Substanz überhaupt nicht gibt und reines Lezithin kaum zu erhalten ist. Für die Lipoide der Nebenniere paßt der Ausdruck Lezithin nicht und man kann nur sagen, daß es Lipoide sind, welche ähnlich wie das Nervenmark durch Chromierung schwer löslich werden und dann die Sudanreaktion geben. Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen scheint es vielmehr wahrscheinlich, daß hier Cholesterinester und Sphingomyelin vorliegen.

Meine eigenen Untersuchungen über die sog. Lipoidstoffe der Nebenniere wurden nach einem von *S. Fraenkel* für die fraktionierte Extraktion der Gehirnlipoide ausgearbeiteten Verfahren, das den Nebennieren angepaßt wurde, zunächst an Schweinenebennieren durchgeführt.[1]) Zum Verständnisse muß mitgeteilt werden, daß das Verfahren darin besteht, daß aus den, mit kaltem Aceton entwässerten Geweben durch eine Reihe von passend gewählten organischen Lösungsmitteln verschiedene Gruppen von lipoiden Stoffen extrahiert und gleich bei der Extraktion voneinander getrennt werden. Es wird hierdurch eine Trennung der Gruppe der Cholesterine von jener der ungesättigten Phosphatide und weiters dieser von den gesättigten Phosphatiden und Sphingogalaktosiden erreicht. Durch Auswägen der Extrakte erfährt man, wenn auch nicht ganz genau, so doch schätzungsweise die Mengenverhältnisse der gesamten Lipoide, sowie auch die Verhältnisse, in welchen die einzelnen Gruppen der Lipoidstoffe in den Gesamtlipoiden enthalten sind.

Von *Fraenkel* und seinen Mitarbeitern ist ermittelt worden, daß jedes Organ andere, meist für dasselbe charakteristische Lipoide enthält, und daß dasselbe Organ in verschiedenen Tierklassen gleichfalls chemisch differente Phosphatide und Lipoidstoffe beherbergt. Die Differenzen zwischen den Lipoiden verschiedener Organe einerseits und den Lipoiden derselben Organe bei verschiedenen

---

[1]) Diese Untersuchungen wurden in dem Laboratorium der *L. Spiegler*-Stiftung in Wien unter Leitung von *S. Fraenkel* ausgeführt und der ausführliche Bericht nebst chemisch-analytischen Resultaten wird in der Biochemischen Zeitschrift veröffentlicht werden.

Tierklassen andrerseits sind sowohl qualitativer als auch quantitativer Art. Endlich wäre auch darauf hinzuweisen, daß die de norma in den Geweben vorhandenen Lipoide trotz ihrer großen Kristallisationsfähigkeit sich dem histologischen Nachweise entziehen können, indem sie ineinander gelöst vorhanden sind. Unter pathologischen Verhältnissen kann eine Entmischung das Sichtbarwerden der einen oder anderen Substanz hervorrufen.

Bei meinen Untersuchungen der Schweinenebennieren wurde in der Weise vorgegangen, daß die frischen, vom umgebenden Fett befreiten, in der Fleischmaschine zerkleinerten Nebennieren zunächst mit viel kaltem Aceton entwässert, hierauf mit siedendem Aceton erschöpfend extrahiert wurden. In den Acetonextrakt geht die gesamte Gruppe der Cholesterine, freies Cholesterin, Cholesterinester, eventuell Neutralfette und Fettsäuren, daneben auch einzelne acetonlösliche Phosphatide über. In den hierauf folgenden Extrakt mit Petroläther gehen die gesamten ungesättigten Phosphatide, daneben sehr geringe Mengen von Sphingogalaktosiden hinein. Die dann folgende Extraktion mit Benzol, mit absolutem Alkohol, mit verdünntem Alkohol und Äther ergibt die gesättigten Substanzen.

Die Untersuchung der Schweinenebennieren ergaben folgende Resultate: Die Nebennieren enthielten 74·61% Wasser, respektive 25·39% Trockensubstanz. Von dieser Trockensubstanz waren 61·12% Eiweißkörper etc. und 38·88% Lipoidstoffe sowie noch nicht näher definierte Extraktivstoffe. Schon hieraus erhellt der Lipoidreichtum der Nebennieren. Hierbei ist aber zu bedenken, daß bei der Verwendung der ganzen Nebenniere als Ausgangsmaterial die Trennung von Rinde und Mark fehlt und die lipoidarme Marksubstanz die Verhältniszahl der Lipoide wesentlich herabdrückt. Die Rinde allein würde viel höhere Werte ergeben.[1])

Jedenfalls rangiert die Nebenniere unter die lipoidreichsten Organe, indem mehr als ein Drittel der gesamten Trockensubstanz Lipoid ist.

Tabelle der Extraktionsresultate für Schweinenebennieren.

25·39% Trockensubstanz und 74·61% Wasser. Von der Trockensubstanz: 61·12% Proteine etz., 38·88% Lipoide etz.		Lipoidstoffe Prozente	
Kalter Acetonextrakt	unbestimmte Extraktivstoffe, Cholesterine und deren Ester, ungesättigte Phosphatide eventuell Fette	31·8	60·1
Heißer "		28·3	
Petrolätherextrakt (ungesättigte Phosphatide)		24·68	
Benzolextrakt	gesättigte Gruppe	1·34	15·2
Alkohol- und Ätherextrakt		13·86	

[1]) Um über den Lipoidgehalt des Interrenalgewebes Klarheit zu gewinnen, müßten Untersuchungen an den Interrenalkörpern der Selachier ausgeführt werden. Ich gedenke solche in der nächsten Zeit auszuführen. In dieser Richtung liegt nämlich bisher nur die Angabe bei *Grynfellt* vor, daß *Ville* im Interrenalkörper der Selachier Fett nachgewiesen hat, das bei der Verseifung Ölsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure gab. Der Nachweis wurde nur mikroskopisch geführt.

Zum Vergleiche mögen die von *K. Linnert* angegebenen Zahlen, die bei der identischen Aufarbeitung von Schweinehirn gewonnen wurden, angeführt werden.

23·09% Trockensubstanz und 76·91% Wasser. Von der Trockensubstanz: 37·38% Proteine etz. und 62·62% Lipoide	Lipoide Prozente
Acetonextrakt	22·48
Petrolätherextrakt	41·16
Benzolextrakt	25·02
Alkoholextrakt	11·35

Aus dem heißen Acetonextrakt konnte zunächst ein Cholesterinester kristallisiert dargestellt werden, welcher nach seiner Kristallform, dem Schmelzpunkte und der Elementaranalyse mit **Cholesterinpalmitat** $C_{27}H_{45}O\ (C_{16}H_{31}O)$ identifiziert wurde. Diese Substanz fand sich in relativ großer Quantität vor. Aus 2320 *g* Nebenniere konnten 0·8 *g* rein gewonnen werden.

Von besonderem Interesse war weiter der Befund eines Cholesterinesters, welcher in feinsten Nadeln kristallisierte, die bei gekreuzten Nikolles Aufhellung zeigten. Molekulargewicht 740. Die Elementaranalyse ergab Zahlen, welche der Formel $C_{51}H_{92}O_2$ entsprachen, so daß die Substanz als **Carnaubasäurecholesterinester** $C_{27}H_{45}O.(C_{24}H_{47}O)$ aufgefaßt werden kann.

Mit Rücksicht auf diese Befunde konnte der Frage näher getreten werden, ob nicht etwa die Nebenniere die Quelle der Cholesterinester im Blute sei. Bekanntlich konnte *Hürthle* im Blutserum Cholesterinoleat, -Palmitat und -Stearat nachweisen. Die Untersuchung des Schweineblutes auf Cholesterinester zeigte uns, daß das Cholesterincarnaubat in nachweisbaren Mengen im Blute nicht vorhanden ist.

Von den weiteren Ergebnissen meiner Untersuchungen sei hier nur kurz erwähnt, daß in dem Petrolätherextrakt das Monoamidomonophosphatid Kephalin enthalten ist. Das von *Rosenheim* gefundene Diamidomonophosphatid Sphingomyelin müßte in der Alkoholfraktion vorhanden sein, konnte aber bisher nicht isoliert werden.

Die keineswegs abgeschlossenen und noch weiter fortzusetzenden Untersuchungen der Lipoide der Nebennieren zeigen also, daß die von *Aschoff* vertretene Anschauung, der zufolge die in den Lipoidgranulis vorliegende anisotrope Substanz durch Cholesterinester dargestellt wird, durch die Ergebnisse der chemischen Untersuchungen eine wesentliche Unterstützung erfährt. Sie machen es wahrscheinlich, daß die Cholesterinester organspezifische und vielleicht auch artspezifische Substanzen sind, welche in der Nebenniere produziert werden, aber nicht als zur Abfuhr in das Blut bestimmte Sekretionsprodukte betrachtet werden können.

Zur Theorie der Funktion des Interrenalsystems.

Der auffällige Reichtum der Nebennierenrinde an Lipoidsubstanzen konnte bei oberflächlicher Betrachtung den Gedanken nahelegen, daß in dieser Gewebsformation die Bildungsstätte der für den Organismus notwendigen Lipoidstoffe zu suchen wäre. So kam die Hypothese zustande, daß die Nebennierenrinde oder im weiteren Ausmaße das Interrenalgewebe durch einen Sekretionsprozeß jene lipoiden Stoffe liefere, welche nach den geltenden Anschauungen zur Stoffaufnahme von außen in jeder Zelle notwendigerweise vorhanden sein müssen. Als Beweise für den Sekretionsprozeß in der Rinde wurden der differente Füllungszustand der Zellen mit Lipoidgranulis, die Differenzen zwischen fettarmen und an der doppelbrechenden Substanz reichen Zellen in den verschiedenen Rindenanteilen, der Befund von Fettkügelchen, welche eine doppelbrechende Kappe trugen, und andere ähnliche Beobachtungen eines Bildungszyklus der Lipoidsubstanzen angeführt. *Bardier* und *Bonne* fanden bei der Untersuchung der Struktur der Nebennierenrinde nach Tetanisierung der Muskeln Zunahme der Zahl der Zellvakuolen und Volumsvergrößerung der Rindenkörner, Veränderungen, welche sie als Zeichen der erhöhten sekretorischen Tätigkeit deuteten. Als Sekretionsprodukte der Rinde wurden übrigens nicht nur die Lipoidgranula, sondern auch die Pigmentkörnchen und anderweitige Zelleinschlüsse betrachtet.

Bei näherer Erwägung der für eine Sekretion angeführten Argumente gelangt man aber zu dem Schlusse, daß diese nicht hinreichen, um eine mit der Abgabe bestimmter Stoffe einhergehende Sekretion zu beweisen. Sie sprechen nur dafür, daß die Rindenzellen die Bildungsstätten bestimmter Substanzen, vor allem der Lipoide darstellen, daß diese Lipoidgranula Zelleinschlüsse bilden, welche in bezug auf Zahl und Größe Variationen unterliegen, sie zeigen aber nicht, daß diese zur Abgabe an die Blutbahn bestimmt sind. Die vergleichende chemische Untersuchung der Nebennieren und des Blutes in bezug auf Lipoide ergab auch keine Stützen für diese Ansicht. *Bonnamour* gelangte auf Grund eigener Untersuchungen und der Kritik der vorliegenden Angaben über die Sekretion im Rindengewebe zu dem Ergebnisse, daß eine aktive Sekretion des Interrenalgewebes auf Grund der bisherigen Befunde nicht anzunehmen sei.

Bonnamour betrachtet die Nebennierenrinde als ein Organ, welches durch seinen hohen Gehalt an Lipoiden im besonderen Maße befähigt ist, toxische Stoffwechselprodukte zu absorbieren und zu entgiften.

Eine entgiftende Tätigkeit wurde im Beginne der Nebennierenforschung dem ganzen Organ zugeschrieben. Die Nebennieren sollten nach den Gebrüdern *Marino-Zucco* das Neurin entgiften, nach *Abelous* und *Langlois* jene giftigen Produkte der Muskeltätigkeit, welche die Ermüdungserscheinungen bewirken, unschädlich machen. Die antitoxische Aktion der Nebenniere sollte sich weiterhin auch auf exogene Giftstoffe erstrecken. Es liegen eine Reihe von Angaben vor *(Oppenheim* und *Loeper, Bernard* und *Bigart)*, denen zufolge die Nebennieren und Nebennierenextrakte die Wirkung verschiedener Gifte abzuschwächen imstande sind. Soweit sich diese Versuche auf den Nachweis einer antagonistischen Wirkung des Adrenalins gegenüber Giftsubstanzen (Phosphor, Strychnin, Cyankali etc.) erstrecken, ist in der von *A. Exner* nachgewiesenen Resorptionsverzögerung durch das Adrenalin

eine hinreichende Erklärung für die scheinbar antidotarische Wirkung gegeben. Hier sei noch ergänzend erwähnt, daß die von *Falta* und *Ivcovič* behauptete Entgiftung des Strychnins durch Adrenalin von *Januschke* zum Teil in der gleichen Weise erklärt, zum Teil als Reizwirkung des Adrenalins erwiesen wurde.

Anders liegt die Sache in bezug auf eine entgiftende Aktion der Rindensubstanz der Nebenniere. Die anatomischen und histologischen Veränderungen in der Nebenniere bei Infektionskrankheiten und experimentellen Intoxikationen mit bakteriellen Giften haben wir bereits früher erwähnt. Durch neuere Beobachtungen (*Oppenheim* und *Loeper*, *Bernard* und *Bigart*, *Moschini*, *Nicolas* und *Bonnamour*) ist es sichergestellt, daß bei Intoxikationen mit metallischen Giften, besonders aber bei experimentellen Infektionen und Intoxikationen mit Bakteriengiften Strukturveränderungen in den Rindenzellen, Änderungen in dem Verhalten der lipoiden Körnchen sowie Zeichen hyperplastischer Vorgänge der Nebennierenrinde vorkommen.

Die Lipoide der Nebenniere können eine Giftbindung und Neutralisation schon in vitro entfalten. *Myers* hat nachgewiesen, daß das Kobragift mit einer Emulsion von Nebennierenrinde vermischt, seine Giftigkeit einbüßt, während eine Markemulsion an derselben nichts ändert. Das Diphtherietoxin wird nach *Elliott* durch Nebennierenextrakt allerdings nicht neutralisiert. Nach den Versuchen von *Takaki* ist das Phrenosin sowie die daraus gewinnbare Fettsäure (Neurostearinsäure von *Thudichum*) imstande, große Mengen von Tetanustoxin zu neutralisieren. Der Gehalt der Nebennierenrinde an großen Mengen von Fettsäuren wurde von *Rosenheim* und *Tebb* hervorgehoben.

Die antitoxische Aktion des Interrenalsystems, sowie die Rolle der Lipoide hierbei müssen durch erneuerte Versuche festgestellt werden. Diesen bleibt es auch vorbehalten, die Frage zu entscheiden, ob sich die Entgiftung auch auf Produkte des normalen Stoffwechsels erstreckt und ob in dem Unschädlichmachen endogener Gifte eine physiologische Funktion des Interrenalgewebes erblickt werden darf. Ohne genügende Grundlagen ist die Hypothese der entgiftenden Tätigkeit der Nebennierenrinde bereits vor längerer Zeit aufgestellt und auch mit Adrenalinproduktion im Marke in Zusammenhang gebracht worden. Die nähere Untersuchung der hierfür beigebrachten Argumente zeigte jedoch, daß eine solche Annahme einer Kombination von Entgiftung und innerer Sekretion in der Nebenniere der notwendigen Stützen völlig entbehrt.

Wenn wir endlich noch die Möglichkeit ins Auge fassen, daß das Interrenalsystem ein echtes innersekretorisches Organ darstellen könnte, welche ein eigenes, vom Adrenalin differentes Hormon in die Blutbahn abgibt, so könnten für diese Annahme die Beobachtungen angeführt werden, aus welchen der Einfluß der Nebenniere auf die Entwicklung der Keimdrüsen, auf das Körperwachstum und auf die Pubertätsentfaltung des Organismus des Menschen hervorzugehen scheint. Hier ergeben sich Anhaltspunkte für die Einreihung des Interrenalsystems in die Gruppe jener Organe, welche wie die Schilddrüse, Thymus, Hypophyse und Keimdrüsen durch ihre assimilatorischen Hormone direkt oder auf indirektem Wege für die somatische und psychische Entwicklung des Individuums von Bedeutung sind.

Die einheitliche Nebenniere.

Bei dem völligen Mangel gesicherter Erkenntnisse über die physiologische Tätigkeit des Interrenalsystems stellen sich der Beantwortung der Frage nach der Bedeutung der funktionellen Beziehungen der in der Nebenniere vereinigten Anteile beider Systeme zueinander große Schwierigkeiten entgegen. Die beiden Organsysteme, das Interrenal- und Adrenalsystem, sind morphologisch derart different, sind bei einer großen Reihe von Tieren auch örtlich so vollkommen separiert, daß die Annahme einer Unabhängigkeit und selbständigen funktionellen Leistung beider nahegelegt wird. Selbst die anatomische Vereinigung von Teilen beider Systeme zu einem Organ kann nicht ohneweiters für eine funktionelle Zusammengehörigkeit entscheiden. Denn eine topographische Verbindung morphologisch differenter und physiologisch weit differenzierter Gewebe steht nicht ohne Analogie da, ist vielmehr ein häufiges Vorkommnis im Tierkörper. Doch kann nicht geleugnet werden, daß die in der phylogenetischen Entwicklung stetig zunehmende und inniger werdende Vereinigung des Interrenal- und Adrenalsystems zu einem morphologisch einheitlichen Organ darauf hinweist, daß diese spezifische Verknüpfung nicht bedeutungslos sein kann, daß vielleicht auch in der funktionellen Richtung ein Zusammenhang, ein Koordinations- oder Subordinationsverhältnis beider Systeme besteht, die in der Nebenniere zur funktionell höheren Organeinheit verschmolzen sind.

In Ermanglung von sichergestellten Tatsachen sind in bezug auf die Tätigkeit der einheitlichen Nebenniere verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. Noch bevor die biologische Zweiteilung der Nebennierensysteme bekannt war, hat *Langlois* versucht, jene zwei hypothetischen Annahmen, welche damals über die Funktion der Nebennieren vorlagen, zu einer einheitlichen Theorie zu kombinieren. Die innersekretorische und die entgiftende Tätigkeit der Nebenniere sollten nach dieser Auffassung miteinander in Zusammenhang stehen. Diese Anschauung, welcher auch *Neusser*, *Boruttau* und zum Teil *Batelli* beigetreten sind, läßt sich heute etwa so formulieren, daß gewisse, hauptsächlich bei der Muskelarbeit entstandene Stoffwechselgifte von der Nebennierenrinde entgiftet werden, und daß aus denselben im Nebennierenmarke das für den Organismus notwendige Adrenalin entstehen soll.

Für die elektive Speicherung und Entgiftung von Ermüdungsstoffen aus den Muskeln werden die schon erwähnten Versuche von *Abelous* und *Langlois* angeführt. *Boruttau* schloß dann aus seinen Versuchen, in welchen durch Nebennierenextrakte am kurarisierten Froschmuskel eine, an die ersten Stadien der Ermüdung erinnernde Änderung des Zuckungsverlaufes nachgewiesen wurde, daß nach der in der Nebenniere vollzogenen Umwandlung noch Reste der ursprünglichen Ermüdungsstoffe vorhanden seien. *Batelli* und *Roatta* konnten bei durch Muskelarbeit erschöpften Tieren eine Verminderung und bei der Erholung eine zunehmende Steigerung des Adrenalingehaltes der Nebenniere nachweisen. *Batelli* erklärte diesen Befund durch eine Ausschwemmung des fertigen Adrenalins und durch die Zufuhr und Ablagerung neuer Vorstufen während der Muskelarbeit. Diese Vorstufen des Adrenalins, von ihm Protoadrenalin genannt, sollten dann während der Erholung das Material für die zunehmende Mehrproduktion des Adre-

nalins darstellen. Die Vermehrung des Adrenalins im Blute durch erschöpfende Muskelarbeit haben dann *Schur* und *Wiesel* mit Hilfe der *Ehrmann*schen Pupillenreaktion, die Verarmung der Nebenniere an aktiver Substanz durch die Abnahme der Chromreaktion nachgewiesen. Die Angaben von *Schur* und *Wiesel* fanden allerdings bei der exakten Nachprüfung von seiten *Kahn*s keine Bestätigung.

In einer Reihe von Versuchen beschäftigten sich *Abelous*, *Soulié* und *Toujan* mit der Frage der Adrenalinbildung in der Nebenniere und kamen hierbei zu sehr auffälligen Resultaten. Vorauszuschicken wäre, daß diese Autoren zum quantitativen Nachweise des Adrenalins die von ihnen ausgearbeitete kolorimetrische Methode mit Jod verwendeten. Sie zeigten zunächst, daß im Nebennierenbrei, wenn derselbe 24 Stunden lang bei 40° Temperatur gehalten wird, eine Zunahme des Adrenalingehaltes nachweisbar ist. Diese postmortale Adrenalinbildung findet aber nach ihrer Ansicht vor allem in der Rindensubstanz statt. Denn sie fanden in der im Brutofen gehaltenen Pulpa der Nebennierenrinde nach 24 Stunden eine Zunahme des Adrenalingehaltes von 33—60% gegenüber einer bei 0° gehaltenen Kontrolle. Auf Grund dieses Versuches sind sie der Anschauung, daß das Adrenalin in der Rindensubstanz gebildet und in der Marksubstanz nur abgelagert wird. In weiteren Versuchen zeigten sie dann, daß durch die Zugabe einer geringen Menge von Tryptophan, welches durch Autodigestion des Pankreas erhalten wurde, zum Nebennierenbrei eine beträchtliche Anreichung desselben an Adrenalin eintritt und hielten es für wahrscheinlich, daß das Tryptophan eine der Muttersubstanzen des Adrenalins darstellt. Nachdem sie aber selbst feststellen konnten, daß der Zusatz von reinem Tryptophan keineswegs denselben Effekt hat, wie das flüssige Autodigestionsprodukt des Pankreas, untersuchten sie das Verhalten des Nebennierenbreies bei Zusatz von Autolysaten oder in Fäulnis befindlichen Organextrakten und fanden auch hierbei eine Vermehrung des Adrenalingehaltes, aus welcher sie darauf schließen, daß die Nebennierenzellen post mortem Adrenalin zu bilden imstande sind. In dem Umstande, daß aus den Muskeln stammende gefaulte Stoffe eine besonders hohe Adrenalinsteigerung (auf das Doppelte und darüber) herbeiführen, erblicken sie einen Beweis für die Beziehungen zwischen der Adrenalinbildung und dem Chemismus der Muskulatur.

Toujan lieferte dann weitere Ergänzungen dieser Versuche und formulierte deren Ergebnisse schärfer dahin, daß in der Nebennierenrinde eine Vorstufe des Adrenalins vorhanden sei, aus welcher diese Substanz dann gebildet werde.

Dieser Autor konnte in dem Extrakt der Nebennierenrinde bei sorgfältigster Entfernung des Markgewebes, so daß keine Chromreaktion mehr nachweisbar war, eine blutdrucksteigernde Substanz finden, welche aber keine Eisenchloridreaktion gab. Dieses Rindenprodukt betrachtet er als eine unreife Vorstufe des Adrenalins, als Proadrenalin, und identifiziert dasselbe mit den in den Zellen der Rindenschichte histologisch nachgewiesenen, mit einem fettartigen Körper verbundenen Granulis. Indem er nun fand, daß das Rindenextrakt nach einem 24stündigen Verweilen im Thermostaten gegenüber dem frisch bereiteten Extrakt erheblich an spezifischer Wirkung zunimmt, glaubt er damit die Bildung des Adrenalins aus der unfertigen Substanz der Rinde bewiesen zu haben.

Die Angaben der französischen Forscher harren noch der Nachprüfung. *H. Poll,* der selbst eine Bestätigung „dieser absonderlichen Befunde“ erwartet, gibt an: „Proadrenalin und Adrenalin, Rindenextrakt und Markextrakt teilen die meisten Reaktionen: das Verhalten gegenüber oxydierenden Substanzen (Jodmethode von *Batelli*), die Erzeugung von Glykosurie, von Muskelkontraktion der glatten Fasern, von Mydriasis am Froschauge.“ Nur in bezug auf die letztere bemerkt *Poll*, daß sie *Ehrmann* festgestellt hat, während es bezüglich der übrigen Angaben nicht erhellt, ob er sich hierbei auf eigene Untersuchungen bezieht.

In bezug auf die Glykosurie muß erwähnt werden, daß auch *Landau* ihre Entstehung auf eine in der Rinde vorhandene Substanz bezieht. Gegenüber dem sicher gestellten Nachweise, daß das Adrenalin in der Marksubstanz und auch in dem Extrakte sonstiger Teile des Adrenalsystems vorhanden ist, verweist dieser Autor auf die Möglichkeit, daß das Adrenalin bei der Methode von *Takamine* vielleicht aus der Rinde gewonnen wird. *Landau* gibt auch an, daß Tiere nach intravenöser Injektion von Rindenextrakt rasch und unter gleichen Erscheinungen zugrunde gehen und auch dieselben Obduktionsbefunde aufweisen, wie nach intravenöser Injektion von Marksubstanzextrakten und von Adrenalin. Die Angaben von *Landau* halten allerdings einer strengen Kritik nicht stand.

Die einzige bisher vorliegende exakte Nachprüfung der postmortalen Entstehung des Adrenalins durch *G. Bayer* lieferte Ergebnisse, welche für die Hypothese der französischen Autoren keineswegs günstig sind.

In mit fauligem Material gemengten Verdünnungen von Nebennierenbrei konnte tatsächlich eine stärkere und rascher eintretende Mydriasis erhalten werden, als mit Wasserverdünnungen. Doch zeigten die verwendeten Faulflüssigkeiten an sich eine, vielleicht durch die Anwesenheit von Phenylalanin bedingte Mydriasis, die von einer Myose gefolgt war. Eine Anreicherung an Adrenalin war mit Hilfe der *Ehrmann*schen Reaktion nicht erkennbar. Bei der Anwendung der Jodreaktion zeigte sich dieselbe in der mit Faulflüssigkeiten versetzten Aufschwemmung von Nebennierenzellen stets intensiver, als in der Kontrolle, die nur mit Wasser versetzt war. Aus weiteren Versuchen ergab es sich jedoch, daß es sich hierbei nicht um eine postmortale Produktion von Adrenalin, sondern um eine Verschärfung des chemischen Nachweises handelt. Die Faulflüssigkeiten enthalten nämlich nach *Bayer* Alanin und Phenylalanin, vielleicht auch noch andere Abbauprodukte des Eiweißes, durch welche eine Verschärfung des kolorimetrischen Jodnachweises von Adrenalin zustande kommt. Die von *Abelous, Soulié* und *Toujan* gefundene Anreicherung an Adrenalin ist nach *Bayer* also nur eine scheinbare.

Der einzige experimentelle Beweis, welcher bisher für die funktionelle Zusammengehörigkeit von Rinde und Mark und für die einheitliche Tätigkeit der Nebenniere angeführt werden konnte, erwies sich somit bei der Nachprüfung als nicht stichhältig.

Poll sagt in bezug auf die Hypothese von der Einheitsfunktion der Nebennierensysteme: „Sie mag richtig sein oder falsch, jedenfalls faßt sie eine große Anzahl sonst unklarer anatomischer und physiologischer Tatsachen in einer, für eine erste Annäherung unleugbar bestechenden Weise zusammen.“ Die morphologische Betrachtung der einheitlichen Nebenniere, die Art ihrer Blutversorgung und insbesondere die innige Gefäßverbindung

zwischen Rinde und Mark der Säugernebenniere legen zweifellos den Gedanken an eine funktionell bedeutungsvolle Verbindung beider Anteile nahe.

Die überaus reichliche Durchblutung der Nebenniere und die eigenartigen Beziehungen zwischen den Parenchymzellen der Nebenniere und den sie umgebenden Kapillaren, welche als erste Abfuhrwege des Marksekretes zu betrachten sind, sind bereits hervorgehoben worden. Als auffällig und eigenartig muß auch die **Zirkulation** im ganzen Organ angesehen werden. Sie erfordert eine eigene kurze Besprechung.

Schon ältere Beobachter, allem Anscheine nach als erster *Ecker* (1844), haben bemerkt, daß in gewissen Tierklassen die Nebennieren ein eigenes Portalsystem besitzen.

Aus der Beschreibung und Abbildung, welche *Ecker* von den Nebennieren und ihren Gefäßen bei der Natter (Coluber natrix) gab, geht hervor, daß die den Venae renales revehentes anliegenden, beim Weibchen an der inneren Seite des Ovariums, beim Männchen an der inneren Seite des Hodens und Samenleiters gelegenen Nebennieren zuführende, venöse Gefäße (Venae suprarenales advehentes) besitzen, welche durch zwei oder drei Intercostospinalvenen gebildet werden, die den Außenrand des Organes erreichen und hier arkadenförmige Anastomosen bilden. Aus diesen gehen die Zweigchen ab, welche sich gemeinschaftlich mit den arteriellen Haargefäßen in das Kapillarsystem der Nebennieren auflösen. Aus dem Kapillarnetz entspringen zahlreiche feine Venenäste, die sich zu größeren, abführenden Venen (Venae suprarenales revehentes) vereinigen und in die Vena renalis revehens sinistra oder direkt in die Vena cava posterior einmünden. Nach *Ecker* besitzen also die Ophidier neben der Leber- und Nierenpfortader noch als drittes ein Nebennierenpfortadersystem, dessen Wurzeln aus der Körperwand und dem Wirbelkanal entspringen und dessen Zweige sich in der Nebenniere verteilen. Die Gefäßverhältnisse bei den Cheloniern und geschwänzten Batrachiern erinnern nach *Ecker* einigermaßen an die der Ophidier.

Sehr eingehend beschäftigte sich *S. Jourdain* (1859) mit dem kleinen Pfortadersystem der Nebennieren bei verschiedenen Tierklassen. Er fand dasselbe nicht nur bei den Ophidiern, sondern auch bei den Cheloniern, Krokodilen und Sauriern (wie bereits *Corti* 1847), demnach in allen Ordnungen der Reptilien vor.

In seinen „Beiträgen zur Entwicklungsgeschichte des Venensystems der Amnioten" liefert *F. Hochstetter* (1892) eine ausführliche Darstellung des Nebennierenpfortadersystems der Reptilien und gibt eine vorzügliche Abbildung der Verhältnisse bei Lacerta viridis. In einer späteren Arbeit schildert er das Pfortadersystem der Nebenniere bei Crocodilus niloticus.

Bei den Batrachiern (Anuren) bilden nach *Jourdain* die Äste der Vena renalis efferens, bevor sie sich in der Medianlinie zur Vena cava posterior vereinigen, lange Anastomosen und eine Serie langer Arkaden, welche die weißlichen Körperchen der Nebenniere umspinnen und zum Teil in die Nebennierenbläschen eindringen. Doch wagt es *Jourdain* nicht zu entscheiden, ob hier ein Portalsystem der Nebennieren vorliegt. Bei den Selachiern (Raja clavata) fand er am äußeren Rande der Nebennieren einige zarte zuführende Venenäste, am medialen Rande zahlreiche in die Venae cardinales abführende Venen und glaubt, daß ein kleines Pfortadersystem besteht. In der schönen Abbildung von *Jourdain* stehen die „Nebennieren"

stets mit Arterienästen in Verbindung, es läßt sich aber nicht entscheiden, ob es sich hier nur um Interrenalkörper oder auch Suprarenalkörper (Adrenalorgane) handelt. Bei den Fischen wird die innige Beziehung der Nebennierensysteme zu den arteriellen und venösen Gefäßen in allen neueren Untersuchungen hervorgehoben, doch ein eigenes Portalsystem nicht ausdrücklich erwähnt.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Verhältnisse bei den Vögeln. Hier haben die Nebennieren jederseits zwei gesonderte Venen. An der medialen, der Vena cava anliegenden Seite der Nebenniere ist ein relativ weiter und kurzer Venenstamm (Vena suprarenalis interna) vorhanden, welcher in die Cava mündet. An der lateralen Seite des Organes trifft man einen zweiten Venenstamm (Vena suprarenalis externa), welcher einen komplizierten Verlauf aufweist. Bei den meisten Vögeln wird diese Vena externa durch eine oder zwei dorsale Intervertebral- und Interkostalvenen und durch eine perforierende dorsale Hautvene gebildet. Seltener mündet auch eine sakrale Intervertebralvene und ein von der oberen Nierenfläche stammender Ast in dieselbe ein. *Neugebauer* hat bereits 1844 die wahre Bedeutung dieser Vena externa vorausgesehen. Gestützt auf die relativ größere Weite dieser Vene bei ihrem Eintritt in die Nebenniere und auf das Fehlen einer direkten Verbindung zur Vena interna, dachte er, daß diese Vene dem Organ Blut zuführen könne.

Wenige Jahre später bestätigte *Gratiolet* das Vorhandensein einer Vena afferens an der äußeren Seite der Nebenniere bei Vögeln. *Jourdain* fand sie in mehr als 30 Spezies und stellte fest, daß bei der Injektion dieser Venen die Flüssigkeit aus der Vena interna in die Vena externa und umgekehrt leicht passiert. Trotzdem glaubt er, daß beide Gefäße nicht direkt kommunizieren, sondern durch ein Kapillarnetz verbunden sind, so daß man in der Vena externa den afferenten und in der Vena interna den efferenten Teil des Nebennierenpfortadersystems erblicken darf. Direkte Beweise konnte er allerdings nicht beibringen.

Nachdem über das Portalsystem der Nebenniere seit *Jourdain* meines Wissens keine weiteren Untersuchungen vorliegen, schien es mir wünschenswert, die Beziehungen der beiden Nebennierenvenen bei den Vögeln klarzustellen. Herr Prof. *F. Hochstetter* war so liebenswürdig, mir hiebei seine Hilfe zu Teil werden zu lassen. Die Darstellung des venösen Gefäßnetzes gelang an Korrosionspräparaten beim Huhn bisher nicht. Doch konnte ich an einer Schnittserie eines Vogelembryo (Sperling) aus der Zeit unmittelbar vor dem Ausschlüpfen den Verlauf der Gefäße genau verfolgen und feststellen, daß die von der lateralen Seite an die Nebenniere herantretende Vene in das Organ eintritt, dort größere sinuöse Bluträume bildet und sich wahrscheinlich in Kapillargefäße auflöst. Erst in weiter kranialwärts gelegenen Schnitten sieht man dann am medialen Nebennierenrande weite, mit Blut gefüllte venöse Gefäße, welche als Venae suprarenales schräg gegen die Hohlvene ziehen und weiterhin in diese einmünden. An der medialen Seite des Organes treten auch die arteriellen Gefäße heran.

Es kann somit wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß das Portalsystem der Nebenniere nicht nur bei den Reptilien, sondern auch bei den Vögeln noch vorhanden ist, und diese Organe neben der arteriellen noch eine venöse Blutzufuhr besitzen.

Bei den Säugetieren erfolgt die Blutversorgung der Nebenniere nur auf dem Wege arterieller Gefäße. Nach *Pettit* sind bei einzelnen Säugetierspezies Verhältnisse anzutreffen, welche an das Portalsystem der Vögel

erinnern. Die letzte Interkostalvene zieht direkt zur Nebenniere und mündet in die Hohlvene gerade dort ein, wo die Nieren mit der Cava einen Winkel bilden, in welchem die Nebenniere den beiden Gefäßwänden eng anliegt. Wenn eine oder mehrere Venenästchen aus der Nebenniere in diese Interkostalvene münden, kann der Anschein geweckt werden, als ob diese Vene eine afferente und nicht eine efferente wäre. *Pettit* macht auf eine eigenartige venöse Gefäßverteilung aufmerksam, welche er bei Macacen, aber auch bei Rodentien (Känguruh, Schaf) und französische Anatomen *(Quénu* und *Léjars)* auch beim Menschen angetroffen haben. Von den Venenarkaden der Fettkapsel der Niere ziehen einzelne Äste zur Nebenniere, bedecken diese und dringen auch in das Innere des Organes ein. *Pettit* ist geneigt, in diesen venösen Gefäßen Andeutungen eines Portalsystems zu erblicken.

Es dürfte immerhin zweifelhaft sein, ob diesen Rudimenten der Venae afferentes suprarenales bei Säugetieren noch irgend eine funktionelle Bedeutung zukommt. Wie dem immer sei, auch die Art der Gefäßverteilung der zuführenden Arterien und ihre Verbindung mit der abführenden großen Zentralvene ist in der der Nebenniere eine eigenartige. Durch die vorzügliche Arbeit von *Flint* und die Untersuchungen von *Srdinko* sind wir über die Zirkulation in der Nebenniere der Säugetiere genau unterrichtet. Korrosionspräparate des Venensystems der Nebennieren von *Landau* lieferten weitere Ergänzungen. Auf Grund dieser Arbeiten können wir nunmehr die **Zirkulation in der Nebenniere** wie folgt darstellen.

Ein großer Teil der in die Nebenniere eindringenden Arterien löst sich in der Rindensubstanz zu einem Kapillargeflecht auf, das in den bindegewebigen Septis, der Anordnung dieser entsprechend, in der Zona fasciculata gestreckt verläuft und in der Reticularis netzförmig angeordnet erscheint. Das Blut gelangt erst nach dem Durchfließen der ganzen Rinde in weite, sinusartige Räume in der Marksubstanz, umspült in den Kapillaren die chromaffinen Zellen und sammelt sich erst dann in kleineren und größer werdenden Venenstämmchen, welche alle in die große Zentralvene münden. Auch die Nebennierenkapsel und die die angrenzenden Teile der Zona glomulerosa versorgenden Arterienäste (und vielleicht auch die venösen Zufuhrbahnen) lösen sich in Kapillaren auf, die sich zu den Venae revertentes sammeln.

Ein gewisser Teil der arteriellen Gefäße, die Arteriae perforantes *(Srdinko)*, gelangen nach Durchbohrung der Rinde direkt in die Markschichte und lösen sich erst dort in Kapillarzweige auf, die gleichfalls die Zellstränge begleiten und ihr Blut zuletzt auch in die große Abfuhrvene abgeben. Diese der Marksubstanz angehörigen Eigengefäße sind auf die sekundäre Einwanderung des Adrenalgewebes in die Zwischenniere während des Embryonallebens zurückzuführen.

Die Bedeutung dieses besonderen Gefäßverlaufes wird darin gesucht *(Poll)*, daß einerseits das adrenalinverarmte Körperblut durch die Eigengefäße des Markes rasch und unmittelbar an den sekretbeladenen, adrenalogenen Zellen vorbeigeführt und von dort, neu gesättigt, in den allgemeinen Kreislauf zurückgelangen kann, andrerseits das aus der Rindensubstanz abströmende Venenblut Stoffwechselprodukte dieser Gewebe, das Rohprodukt für die Adrenalinbereitung, der Marksubstanz zu liefern vermag. Es wäre demnach anzunehmen, daß bei einzelnen Tierarten, wie bei Säugern und Vögeln, deren Bedarf an Adrenalin am meisten ausgesprochen

ist, eine Vereinigung der beiden zur Adrenalinbereitung dienenden Apparate und damit eine vollkommenere Ausbildung zustande gekommen ist. Bei anderen Tierarten mit getrennten Nebennierensystemen muß das von den Interrenalkörpern gelieferte Halbprodukt erst auf dem Umwege des gesamten Kreislaufes die Stätte seiner endgültigen Fertigstellung, das Adrenalgewebe, aufsuchen.

Durch diese Annahme, welche dem Interrenalgewebe die Tätigkeit der Erzeugung eines unfertigen Adrenalins zuschreibt, könnte die Lebenswichtigkeit des Interrenalsystems und das Überleben der Tiere nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation durch die kompensatorische Hypertrophie vorhandener Beizwischennieren erklärt werden. Im letzteren Falle kehrt nach *Poll* der Säugetierorganismus gewissermaßen auf das Urstadium, auf die Stufe der örtlich geschiedenen Nebennierensysteme der Fische zurück.

So bestechend diese Hypothese der einheitlichen Funktion beider Nebennierensysteme zu sein scheint, muß doch daran erinnert werden, daß sie sich bis heute nur auf morphologische Gründe, auf das Zusammentreffen der Anteile des Interrenal- und Adrenalsystems in der Onto- und Phylogenese und auf die Eigenart der Gefäßverbindung beider Gewebe stützen kann, während die Versuche, die Einheitsfunktion der Nebenniere aus den Ergebnissen der experimentellen Biologie und der menschlichen Pathologie zu begründen, bisher wenigstens nicht geglückt sind.

Wir müssen vielmehr offen bekennen, daß uns über die funktionelle Bedeutung der Nebennieren als ganzer Organe ebensowenig sicheres bekannt ist, als über die Funktion des Interrenalsystems. Die genauere Erforschung de letzteren wird erst die notwendigen Aufklärungen über die Physiologie der einheitlichen Nebenniere zu liefern imstande sein.

Karotisdrüse und Steißknötchen.

Über die **Karotisdrüse,** welche wir bereits als einen Teil des Adrenalsystems kennen gelernt haben, mögen hier in Kürze folgende Daten erwähnt werden: Dieses Organ, beim Menschen ein 5—7 *mm* langer, 2½—4 *mm* breiter, 1½ *mm* dicker, an oder innerhalb der Bifurkation der Carotis communis gelegener Körper, würde von den älteren Anatomen wegen seiner Lage und seinem Reichtum an Nerven als Ganglion intercaroticum beschrieben.

Luschka (1862) unterzog es als erster einer genaueren mikroskopischen Untersuchung, auf Grund welcher er dieses Gebilde als drüsenartiges, dem Halsteil des Sympathicus adjungiertes Organ, als eine Nervendrüse betrachtete und Glandula carotica benannte. *Arnold* (1865) behauptete dann, daß die von *Luschka* der Karotisdrüse zugeschriebenen Drüsenbildungen nichts anderes seien, als Gefäße, deren Wand von einer mehrschichtigen Epithellage gebildet werde, und empfahl, das Organ Glomuleri arteriosi intercarotici zu nennen. Nach *Eberth* (1870) handelt es sich aber bei den, die Gefäße umscheidenden, epithelartigen Zellhaufen in diesem Organ nicht um ein Epithel, sondern um ein Gefäßperithel. *Waldeyer* (1872) verglich die von ihm in den Hodengefäßen aufgefundenen epithelialen Zellen mit den Perithelzellen von *Eberth* in der Glandula carotica und mit ähnlichen aus großen Zellen bestehenden perivaskulären Gebilden in der Steißdrüse. Diese drei Gebilde faßte *Waldeyer* unter der Bezeichnung Perithelorgane zusammen.

Der Drüsencharakter des in Rede stehenden Organes schien zunächst auch durch entwicklungsgeschichtliche Gründe gestützt, nachdem *Stieda* (1881) zu dem Ergebnisse kam, daß die Glandula carotica eine aus dem Epithel einer Kiemenspalte sich entwickelnde Drüse sei. *Jakoby* (1895) konnte dann nachweisen, daß das von vielen Autoren als Anlage der Karotisdrüse gedeutete Epithelderivat der dritten Kiemenfurche gar nicht zur Karotisdrüse, sondern zum äußeren Epithelkörper (Glandula parathyreoidea III) wird. Dieser Befund ist von den folgenden Beobachtern (*Prénant*, *Simon*, *Groschuf*, *Verdun*, *Fusari*) bestätigt worden. Der branchiogene Ursprung der Carotisdrüse wird heute nur noch von *Maurer* in dem Sinne vertreten, daß sich diese von einem Epithelkörper der zweiten Kiemenspalte abspaltet. Durch die genannten entwicklungsgeschichtlichen Studien ist der Annahme des epithelialen Drüsencharakters der Karotisdrüse eine wichtige Stütze entzogen worden.

Von Untersuchungen gewisser Geschwülste der Glandula carotis ausgehend, kam *Marchand* (1891) zu dem Ergebnisse, daß das Organ ebenso wenig ein ausgebildetes Gefäßgeflecht, wie eine Drüse oder ein Ganglion, vielmehr als ein rudimentäres Organ anzusehen sei, für welches er den Namen Nodulus caroticus vorschlägt.

R. Paltauf (1891) möchte auf Grund seiner Studien der Entwicklung der Karotisdrüse und ihrer Geschwülste das Organ den drüsenartigen in dem Sinne zurechnen, wie wir ja auch die Lymphdrüsen, die Thymus etz. als Drüsen bezeichnen. Dieser Ausdruck involviert weder eine bestimmte physiologische Funktion, noch eine histologische oder histogenetische Einheit.

Schaper (1892) hebt ausdrücklich hervor, daß die typischen Zellhaufen in der Glandula carotis weder als Gefäßwandzellen, noch als Drüsenzellen aufgefaßt werden dürfen, das Organ sei kein rudimentäres, sondern dürfte in Gemeinschaft mit der Glandula coccygea und anderen größeren oder kleineren Komplexen ähnlichen Zellen (Perithelien und Plasmazellen) eine bestimmte physiologische Funktion besitzen.

Stilling (1892) beschrieb als erster in dem von ihm wieder als Ganglion intercaroticum bezeichneten Organ Zellen, welche sich den Markzellen der Nebennieren analog mit Kaliumbichromat bräunen, und stellt diese in eine Reihe mit den Zellen, welche er in kleinen, dem Bauchsympathicus angelagerten Körperchen fand. *Stilling* meint: „Le ganglion intercarotidien n'est ni une simple lacis vasculaire, ni un organ rudimentaire, mais une glande vasculaire sanguine d'une structure analogue à celle de capsules surrénales."

Der Mangel an gesicherten Kenntnissen über den eigentlichen Charakter dieses Organes findet auch darin seinen Ausdruck, daß es in die neue anatomische Nomenklatur unter der Bezeichnung Glomus caroticum aufgenommen wurde.

Durch die genauen histologischen Untersuchungen *A. Kohn*s (1900) sind wir heute über die Zugehörigkeit des Organes vollkommen aufgeklärt. *Kohn* zeigte, daß dasselbe in wesentlichem aus einem größeren Verband von Gruppen chromaffiner Zellen besteht und von einer großen Menge vorwiegend markloser Nervenfasern durchsetzt ist, in welche die Zellenballen und einzelne Ganglienzellen eingelagert sind. Das Organ ist reichlich vaskularisiert, die Gefäße bieten aber weder in der Anordnung, noch im Baue irgendwelche Besonderheiten dar. Es entwickelt

sich aus embryonalen Ganglienzellen der intercarotischen, sympathischen Nervengeflechte. Nach *Kohn* wäre das Organ am passendsten als Paraganglion intercaroticum zu bezeichnen und in die Gruppe der dem sympathischen Nervensystem anzugliedernden Paraganglien anzureihen. Nach unseren früheren Erörterungen sind die Paraganglien als Anteile des Adrenalsystems zu betrachten und von diesem Gesichtspunkte erfordert auch das Ganglion intercaroticum keine Sonderstellung.

Das **Steißknötchen** (Glomus coccygeum) wurde von *Luschka* (1859) unter der Bezeichnung Glandula coccygea als ein rötlichgelber, kleinerbsengroßer, an der Steißbeinspitze, an den Endverzweigungen der Arteria sacralis media hängender Knoten beschrieben. Der Entdecker selbst hat dieses Organ „mit dem Vorbehalte, es für einen integrierenden Bestandteil des sympathischen Nervensystems zu erklären, einstweilen gewisser äußerer Eigenschaften wegen in die sehr gemischte Gesellschaft der Drüsen ohne Ausführungen eingereiht“. Hier verblieb die sog. Steißdrüse bis in die jüngste Zeit. Es wurde auf die strukturelle Analogie mit anderen Organen dieser Gruppe (Hypophyse, Glandula carotis, Nebenniere) wiederholt hingewiesen. *Waldeyer* verglich die Zwischenzellen des Hodens mit der Steißdrüse und der Karotisdrüse und nannte sie zusammen Perithelorgane.

Speziell zwischen Glandula carotis und Glandula coccygea sollte nicht nur eine Übereinstimmung im Bau bestehen, sondern dieselben wären nach *Jacobsson* auch durch die gleiche histogenetische Beziehung zum Sympathicus miteinander verwandt. Nach *Kohn* sind die Carotis- und Steißdrüse nur zwei Endglieder der fortlaufenden Paraganglienkette, die dem Sympathicus angeschlossen ist. Im gleichen Sinne hat sich dann auch *Schapper* ausgesprochen.

Doch konnte *O. Stoerk* (1907) zeigen, daß die Zellen der Steißdrüse weder im fötalen, noch im postfötalen Leben die Chromreaktion zeigen, sondern diese eigenartigen Zellen mit der Media der Gefäße in genetischer Beziehung stehen dürften. Nach *Stoerk* sind auch keine entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen zum Sympathicus vorhanden und die von *Jacobsson* als Steißdrüsenanlage gedeuteten Gebilde haben mit der Steißdrüse nichts zu tun, sondern sind offenbar als junge chromaffine Körperchen anzusehen.

In der vergleichend-anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Arbeit *S. v. Schuhmacher*s (1907) wird dann gezeigt, daß das Steißknötchen des Menschen den Glomuleri caudales der Säugetiere entspricht, daß beide als arteriovenöse Anastomosen aufzufassen sind. Entwicklungsgeschichtlich gibt sich die erste Anlage des Steißknötchens des Menschen als lokale Verdickung der Arteria sacralis media und ihrer Äste zu erkennen. Schon beim Embryo zeigen die Muskelfasern der Gefäße ein epitheloides Aussehen. Beim Erwachsenen sind die Zellen der Muscularis der Arterie verkürzt und verbreitert, die Kerne kugelig und schwach färbbar, so daß an den anastomotischen Gefäßen die als Fortsetzung der Arterienmuskulatur zu betrachtende Schichte als alles andere, nur nicht als das, was sie wirklich ist, nämlich als modifizierte Muscularis der Gefäße, aufgefaßt werden konnte. Nach *v. Schuhmacher* ist dieses richtiger als Glomus coccygeum zu bezeichnende Organ des Menschen ebenso wie die Glomuleri caudales der Tiere aus einem Konvolut von sich verzweigenden und vielfach windenden Gefäßen aufgebaut, dem die Funktion einer inneren Sekretion keineswegs zugemutet werden kann.

Die Hypophyse (Hirnanhang, Glandula pituitaria[1]).

Der Hirnanhang ist bereits in ältester Zeit als ein Organ betrachtet worden, welches mit der Aufgabe einer Absonderung betraut ist. Während *Galen* und ihm angeschlossen *Vesal* an die Exkretion des im Gehirne gebildeten Schleimes (Pituita) durch die Hypophyse dachten, war später *(Willis, Vieussens, Sylvius, Boerhave, Monroe)* die Annahme vorherrschend, daß die Hypophyse den im Schädelrückgratskanal und in den Hirnventrikeln befindlichen Liquor cerebrospinalis sezerniere. Auf Grund seiner Untersuchungen über die Genese des Liquors betrachtete *Magendie* (1847) den Hirnanhang als ein lymphdrüsenähnliches Organ, welches die Lymphe des Gehirns ansammle und in den Kreislauf befördere.

Erst *Liegeois* (1860) ordnete die Hypophyse in die Gruppe der sogenannten Blutgefäßdrüsen ein und teilte histologische Befunde mit, welche er im Sinne einer Blutbildung in diesem Organ deutete. Es bleibe nicht unerwähnt, daß die Gebrüder *Wenzel* (1810) in der Ansammlung von Kolloid in der Hypophyse die Ursache der Epilepsie erblicken wollten.

Nach der Aufstellung der Lehre von der inneren Sekretion durch *Brown-Séquard* sind eine Reihe von Beobachtungen bekannt geworden, durch welche die Einreihung der Hypophyse in die Gruppe der innersekretorischen Organe zur Genüge begründet erscheint. Als grundlegendes Argument kann vor allem der Befund von *Rogowitsch* gelten, daß nach Exstirpation der Schilddrüse eine Hypertrophie der Hypophyse wahrzunehmen ist. Von ausschlaggebender Bedeutung für die weitere Entwicklung war es aber, daß *Marie* (1886) unter der Bezeichnung Akromegalie (Riesenwuchs der akralen Körperteile) ein zum Teil schon vorher bekanntes (*Friedreich:* Hyperostosis des gesamten Skeletts; *Lombroso:* Allgemeine Hypertrophie oder Makrosomie; *Fritsche* und *Klebs:* Riesenwuchs), aber vom Riesenwuchs nicht scharf abgetrenntes Krankheitsbild beschrieb und in Gemeinschaft mit *Marinesco* (1891) zeigen konnte, daß hiebei Veränderungen, gewöhnlich Tumoren der Hypophyse, anzutreffen sind. Die Ursache der eigenartigen Wachstumsanomalie könne demnach in der Erkrankung der Hypophyse gesucht werden.

Durch diese grundlegende Entdeckung *Marie*s war das klinische und pathologisch-anatomische Studium der Wachstumsanomalien lebhaft ange-

[1]) Vor der von *Soemmering* eingeführten Bezeichnung Hypophysis cerebri waren noch die folgenden Namen in Gebrauch: Glans pituitam excipiens Vesal, Caput rosae, Colatorium, Labrum, Lacuna, Infusorium, Concha pelvis, Embotum, Pelvis colatoria, Sentina encephali.

regt und zugleich die Hypophyse in den Mittelpunkt des Interesses gerückt worden. Die Untersuchungen erstreckten sich auf die Morphologie und die pathologischen Veränderungen des Organs und förderten bisher schon ein ansehnliches Tatsachenmaterial zutage, dem wir die Aufklärung über manche Fragen der Funktion verdanken.

Die physiologische Erforschung des Organes wurde zunächst auf dem Wege von Exstirpationsversuchen unternommen. Sie erhielt eine wichtige Förderung durch den von *Oliver* und *Schäfer* (1894) erbrachten Nachweis, daß der wässerige Extrakt der Hypophyse durch bestimmte physiologische Wirkungen sich auszeichnet.

Die bedeutendsten Fortschritte in der Erkenntnis knüpfen sich an die am Menschen ausgeführten Hypophysenoperationen, welche durch experimentelle Erfahrungen der jüngsten Zeit ergänzt wurden.

Anatomie.

Die Hypophyse ist ein in der knöchernen Schädelkapsel an der Hirnbasis gelegenes, mit dem Gehirn durch das Infundibulum zusammenhängendes Organ, das die Sella turcica mehr oder weniger ausfüllt. Der Türkensattel, das Lager der Hypophyse, ist von der Dura mater ausgekleidet, welche als fibröse Lamelle (Diaphragma sellae turcicae) auch die Oberfläche der Hypophyse bedeckt und nur in ihrer Mitte ein kreisrundes Loch zum Durchtritt des Infundibulums freiläßt. Seitlich grenzt die Hypophyse beiderseits an die Wand des Sinus cavernosus. Vordere und hintere kleine Venenästchen bilden um das Infundibulum den ringförmigen Sinus circularis Ridleyi. Die Venensinus trennen das Organ von der Arteria carotis interna. Die Hypophyse liegt im vorderen Winkel des Chiasma nervorum opticorum, in ihrem hinteren Anteil zuweilen vom vorderen Rand des Chiasma bedeckt.

Die Hypophyse ist ein von vorne nach hinten, sowie an der Oberfläche abgeplatteter Körper. Beim erwachsenen Mann gibt *Erdheim* bezüglich der Längenmaße folgende Durchschnittszahlen: 14·4 *mm* im Quer-, 21·5 *mm* im Dicken- und 5·5 *mm* im Höhendurchmesser. Das Durchschnittsgewicht der Hypophyse wird von *Comte* bei einem Durchschnittsalter von 33½ Jahren mit 59 *cg* angegeben. *Caselli* fand bei 50 männlichen und 50 weiblichen Individuen im Durchschnitte für die ersteren 66·7, für die letzteren 73·1 *cg*. Seine größeren Zahlen stammen von Geisteskranken, bei denen das Gewicht der Hypophyse in umgekehrtem Verhältnisse zu jenem des Gehirns stehen soll. Nach *Erdheim* und *Stumme* beträgt das Durchschnittsgewicht beim Manne im 2. Lebensdezennium 56·3 *cg*, im 3. Dezennium 59·3 *cg*, im 4. Dezenium 64·3 *cg*. Von da an macht sich ganz allmählich ein Rückgang bemerkbar, denn im 5. Dezennium beträgt das Durchschnittsgewicht 61·4 *cg*, im 6ten 60 *cg* und im 7ten eine Spur mehr, nämlich 61·2 *cg*. Die Gewichtsdurchschnitte der Hypophyse beim Weibe, das nie geboren hat, stimmen in den einzelnen Dezennien fast genau mit denen des Mannes überein, bei Frauen mit unbekannter Graviditätsanamnese ist das Durchschnittsgewicht meist höher, nämlich 71·6 *cg* gegen 60·1 *cg* bei der Nullipara und 61 *cg* beim Manne. In der Schwangerschaft erfährt die Hypophyse eine auffällige Gewichtszunahme. Das Minimum des Hypophysengewichtes bei einer Primipara mit 65 *cg* ist größer als bei der Nullipara, ja, das bei der Nullipara gefundene Maximum des Gewichtes von 75 *cg* er-

reicht noch nicht die Durchschnittszahl bei der Primipara von 84·7 *cg*. Die Vergrößerung der Hypophyse erfolgt fast ausschließlich in der Breiten- und Höhenrichtung, fast gar nicht im anterioposterioren Durchmesser. Mit dem Ende der Schwangerschaft erfolgt eine Gewichtsabnahme, die bei einer neuerlichen Schwangerschaft von einem noch erheblicheren Ansteigen gefolgt ist. Das durchschnittliche Hypophysengewicht im normalen Schwangerschaftsende ist bei der Multipara 106 *cg* und übertrifft ganz bedeutend die bei der Primipara erhaltenen Zahlen. Noch weit mehr ist das bei den Maximalgewichten der Fall, 165 *cg* bei der Multipara gegen 110 *cg* bei der Primipara. Diese Gewichtszunahmen sind von Strukturveränderungen gefolgt, die wir später kennen lernen werden.

Die Gefäßversorgung der Hypophyse wird durch feinste Äste der Arteria carotis interna vermittelt, und das Blut wird durch kleine Venen in den Sinus circularis Ridleyi abgeführt.

Schon makroskopisch kann man am Durchschnitt der Hypophyse zwei Teile unterscheiden, einen vorderen, nierenförmigen, nach hinten konkaven, blaßgelben bis grauroten, harten Lappen, den epithelialen oder drüsigen Anteil der Hypophyse (die eigentliche Glandula pituitaria) und einen hinteren kleineren, rundlichen, weißen und weicheren Lappen, den nervösen oder infundibularen Teil (die eigentliche Hypophysis, Neurohypophyse), welcher in der Konkavität des Vorderlappens gelegen ist. Beide Lappen sind miteinander verbunden und in eine gemeinschaftliche fibröse Kapsel eingeschlossen. Wie bereits erwähnt, wird die Verbindung der Hypophyse mit dem Gehirn durch den Trichter, Infundibulum, vermittelt. Dieser, eine Ausstülpung des Bodens der 3. Hirnventrikel, des Tuber cinereum, bildet einen Hohlkegel, der die Fortsetzung des 3. Hirnventrikels ist und dringt durch das Diaphragma sellae turcicae durch die Dura mater und mit einem etwas verdickten Ende in den Hinterlappen der Hypophyse ein. Die Einsenkung des Infundibulums in die Hypophyse liegt gewöhnlich in der Mitte des Hilus des Vorderlappens, manchmal scheinbar in letzterem selbst. Der gewebliche Zusammenhang betrifft aber immer nur den infundibularen Teil.

Histologie.

Der Vorderlappen der Hypophyse besteht aus einem bindegewebigen Gerüste, in dessen an der Peripherie ovalen und länglichen, in der Mitte mehr rundlichen und größeren Maschen in Gruppen angeordnete Zellstränge liegen, welche zuweilen auch mit Lumen versehene Drüsenschläuche bilden. Die Drüsenzellen des Vorderlappens werden nach ihrer Form, Größe und ihrem färberischen Verhalten seit *Flesch* in zwei Arten geteilt: in die chromophilen Zellen und in die chromophoben oder Hauptzellen.

Von den chromophilen Zellen ist ein Teil rundlich oder polyedrisch, mit nahezu homogenem, mit Eosin stark färbbarem und mit feinsten Granulis erfülltem Protoplasma und kleinen, runden, mit Hämatoxylin gut gefärbten, häufig zentral gelegenen Kernen, die sog. eosinophilen Zellen. Eine andere Gruppe bilden etwas größere, regelmäßige, mit Hämatoxylin sehr schön dunkelblau gefärbte Zellen mit gröberen Granulis, mit exzentrisch lagernden Kernen und rundlichen Vakuolen im Zellleibe, die cyanophilen oder basophilen Zellen.

Die chromophoben Hauptzellen zeigen undeutliche Zellgrenzen, ein mit den gewöhnlichen Fixationsmitteln kaum darstellbares, zuweilen bröckliges Protoplasma und einen großen, runden oder unregelmäßigen Kern mit gut färbbarem Chromatinnetz.

Die Lagerung dieser drei Zellarten ist keineswegs konstant. Gewöhnlich ist wohl die Hauptmasse der Eosinophilen in dem hinteren Anteil des Vorderlappens anzutreffen, während die Basophilen hauptsächlich vorne liegen und die Hauptzellen keine typische topographische Lagerung aufweisen. Doch ist für die letzteren die Lagebeziehung zu den Chromophilen charakteristisch, indem sie häufig das Zentrum eines Alveolus oder Zellbalkens einnehmen und ringsherum von chromophilen Zellen umgeben sind.

Im Vorderlappengewebe vollziehen sich in erster Reihe jene Veränderungen, welche *Erdheim* und *Stumme* in der vergrößerten Hypophyse von Schwangeren angetroffen haben. Die früher graurote Schnittfläche wird auffallend licht, rötlichgrau, grauweiß, weicher und gibt einen milchigen Saft. Die Veränderungen in der Farbe und Konsistenz sind durch das massenhafte Auftreten einer neuen Zellart, der Schwangerschaftszellen, bedingt, durch welche die normaliter überwiegenden Eosinophilen in bezug auf Zahl an zweite Stelle gerückt werden. Die absolute Zahl der Eosinophilen ist wohl unverändert, doch eine Abnahme ihrer Größe unverkennbar. Während die basophilen Zellen keine Veränderungen erleiden, sind die eigentlichen Träger der Schwangerschaftsveränderungen die Hauptzellen. Die letzteren fehlen so gut wie vollkommen und sind in Schwangerschaftszellen übergegangen. Die Schwangerschaftszellen zeigen große, lichte, unregelmäßige Kerne, ein reichliches, mit Eosin rot gefärbtes, deutlich granuliertes Protoplasma. Sie sind in größtem Ausmaße in den beiden Seitenanteilen der Hypophyse angehäuft, am spärlichsten, doch nicht ganz fehlend, in dem hinteren Anteil, wo die Eosinophilen in kompakter Masse liegen. Die Schwangerschaftszellen lagern in breiten Balken und Alveolen, gewöhnlich das Zentrum des Alveolus einnehmend, zusammen. Nicht selten findet man auf der Höhe der Schwangerschaft an adenomatöse Hyperplasien erinnernde Ansammlungen von Schwangerschaftszellen. Nach der Geburt tritt eine Involution der Schwangerschaftszellen ein; sie erlangen größtenteils wieder das frühere Aussehen von Hauptzellen. Es bleibt aber eine Vermehrung der Hauptzellen zurück, an welche bei der nächsten Gravidität die Veränderungen sich anknüpfen, die qualitativ gleich sind, aber quantitativ einen wesentlich höheren Grad erreichen als in der ersten Schwangerschaft.

In der Gegend des Hilus, in der hinteren Grenzschichte des Vorderlappens (*Peremeschkos* Markschichte, Region interglobulaire nach *Thaon*) findet sich nicht konstant, doch häufig, eine mit einer einfachen Lage von kubischen Zellen, seltener mit zylindrischen Flimmerzellen besetzte Spalte, deren Höhlung leer oder mit einer durch Hämatoxylin blaßblau gefärbten Masse erfüllt sein kann. Sie bildet den Rest der embryonalen Hypophysenhöhle. Überdies kommen in dieser Region noch zwei Arten von Bläschen oder Follikeln vor. Neben und häufiger noch an Stelle der länglichen Spalte sieht man rundliche, mit Zylinderepithel ausgekleidete und einer amorphen Masse erfüllte Bläschen, die wahrscheinlich aus den Einstülpungen der Hinterwand der embryonalen Hypophysenhöhle hervorgegangen sind. Eine

zweite Art von Bläschen derselben Gegend ist erheblich größer und erinnert in ihrem Aussehen und nach dem kolloiden Verhalten an die Follikeln der Schilddrüse. Die Bläschenwand besteht aus kubischen, schlecht färbbaren Zellen mit großen Kernen; das Lumen des Bläschens ist zuweilen mit einer amorphen, homogenen Masse erfüllt. Häufig sieht man neben einer fein granulierten, basophilen noch eine eosinophile, dem Schilddrüsenkolloid ähnliche Substanz. Solche Follikeln findet man gewöhnlich in der hinteren Markschichte, zuweilen allerdings auch noch im Zentrum des Vorderlappens.

Gentès und *Pirrone* konnten mit Hilfe der *Golgi*schen Methode in der Wand dieser Follikeln Nervenelemente nachweisen, analog jenen, welche in den Sinneszellen der Regio olfactoria der Nasenschleimhaut vorkommen.

Pisenti und *Viola*, sowie *Caselli* fanden in dieser Schichte der Hypophyse großkernige Zellen, welche als Residuen des endodermalen Anteiles der embryonalen Hypophyse *(v. Kupffer)* betrachtet werden können. Nach *Launois* und *Mulon* und nach *Thaon* sollen in der Gravidität auch in den hinteren Anteilen des Vorderlappens Veränderungen anzutreffen sein, welche von den Autoren als Zeichen einer glandulären Hyperplasie und Hypersekretion aufgefaßt werden.

Das die Verbindung des Hinterlappens mit dem Gehirn darstellende Infundibulum ist beim Menschen ein in Länge und Dicke variables, aus kernarmen Gliafasern bestehendes Gebilde, welches im oberen Teile einen mit Ependymzellen ausgekleideten Kanal, den Recessus infundibuli, als Fortsetzung des dritten Hirnventrikels enthält. Zuweilen reicht dieser Hohlraum bis in die Hypophyse, bei manchen Tieren, z. B. bei der Katze, konstant bis zum Hinterlappen.

Der Hinterlappen der Hypophyse, die Pars nervosa, ist erheblich kleiner als der Vorderlappen und liegt in der von dem glandulären Teile gebildeten, nach hinten und unten offenen Ausbuchtung. Dieser Lappen erstreckt sich bis in die Sattelgrube, in deren Hinterwand zuweilen ein zur Aufnahme desselben dienendes Grübchen angetroffen werden kann. Histologisch besteht der Hinterlappen aus einem lockeren Stroma, in dem Bindegewebselemente und Neuroglia untereinander gemengt sind, wobei die letzteren überwiegen. *Thaon* beschreibt an Präparaten, nach der *Weigert*schen Gliamethode gefärbt, einige feine kollagene Fasern und daneben ein reiches, aber nicht dichtes Netz von Gliafasern, in welches vereinzelte helle runde Kerne eingestreut sind. Das Gewebe ist sehr gefäßarm und scheint häufig mit einer amorphen Substanz infiltriert, welche an die Substantia gelatinosa Rolandi des Rückenmarkes erinnert.

Die Frage, ob diese Pars nervosa der Hypophyse Nervenzellen enthält, ist wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen. *Krause, Berkley* beschrieben echte Nervenzellen mit Nervenfasern, *Ramon y Cajal* fand bei jungen Ratten Zellen unbestimmter Art, daneben aber sicher feine Nervenfasern, welche von Nervenzellen, die an der Hirnbasis hinter dem Chiasma gelegen waren, abstammen, durch das Infundibulum absteigend, im Hinterlappen einen Plexus bilden und mit freien Verzweigungen enden. *Kölliker,* ebenso *Caselli* bestreiten das Vorhandensein von echten Nervenzellen im Hinterlappen und betrachten die dort vorhandenen zelligen Elemente als Gliazellen und Ependymzellen. Ein reiches Netz

von Nervenfasern fand auch *Gentès* mit der *Golgi*schen Methode und denselben Befund erhob *Thaon*.

Nach *A. Kohn* ist das Grundgewebe der Neurohypophyse als eine primitive Glia in dem Sinne aufzufassen, daß ihre Elemente dem Ependym, der Matrix aller Gliaelemente, dauernd nahestehen. Er verweist auf das Vorkommen eines eigenartigen Pigments, welches der Hauptsache nach in den Gliafasern und nur zum geringen Teile in den Gliazellen lagert. Es handelt sich hierbei weder um ein Fett, noch um ein Lipochrom, sondern wahrscheinlich um ein, mit dem Alter zunehmendes Abbauprodukt. Infolge der innigen Verbindung des vorderen und hinteren Lappens der Hypophyse und durch das Eindringen von Epithelzellen in die Neurohypophyse enthält die letztere auch eine ansehnliche Menge epithelialer, drüsiger Elemente und Produkte, die sämtlich aus dem Vorderlappen stammen und histologisch zu dem Gewebe des vorderen Drüsenkörpers gehören. Der von *Joris* vertretenen Auffassung, daß der Hinterlappen der Hypophyse eine sezernierende Drüse sei, kann *Kohn* vom morphologischen Standpunkte nicht beistimmen.

Die strukturelle Indifferenz des Hinterlappens steht zweifellos in einem auffallenden Gegensatz zu der erwiesenen physiologischen Wirksamkeit der Extrakte dieses Teiles der Hypophyse.

Sekretion. Auf Grund der histologischen Bilder, namentlich des Vorderlappens, wird der Hypophyse eine Sekretion zugeschrieben, doch darüber, was man als Sekretionsprodukt ansehen kann, gehen die Ansichten noch einigermaßen auseinander. Übereinstimmend werden nur die Fettkörnchen in der Hypophyse als physiologische Sekret der Zellen betrachtet. Nach *Erdheim* sind schon im Anfang des postfötalen Lebens feine Fettkörnchen anzutreffen, die bis in das Greisenalter an Größe kontinuierlich zunehmen und bis über kerngroß werden. Sie kommen in allen Zellen als Voll- und Ringkörner und in den verschiedenen vakuolären Formen vor. Die chromophilen Zellen enthalten wenige, aber große, die Hauptzellen zahlreiche, kleine Körnchen. Die Fettkörnchen färben sich mit Sudan, Scharlach R und Osmium, lösen sich in Äther, Alkohol, sind nicht doppelbrechend. Nach *Thaon* soll die Behandlung von osmierten Schnitten Differenzen in der Löslichkeit der Fettkörnchen ergeben, woraus er auf das Vorhandensein von verschiedenen Fettarten in der Hypophyse schließt. Nach *Thaon* scheinen diese Körnchen arm an Ölsäure und mit einem albuminoiden Molekül kombiniert zu sein.

Ein anderes Sekretionsprodukt wird durch die Granula der Hypophysenzellen dargestellt. *Saint-Rémy* und insbesondere *Benda* betrachten die chromophilen und chromophoben Zellen nicht als verschiedene Zellarten, sondern als verschiedene Sekretionsstadien einer und derselben Zellart. Nach *Benda* bilden die körnchenarmen, nur einzelne basophile Brocken enthaltenden Hauptzellen die Jugendform, den Ausgangspunkt, die mit acidophilen Granulis erfüllten Zellen den Höhepunkt und blasse mit staubartigen, amphophilen Granulis besetzte sog. Kernhaufen das Endstadium der Sekretion. Die acidophilen Granula der Hypophysenzellen bilden für *Benda* das Maß ihrer sekretorischen Tätigkeit. In der Aktivität werden diese Granula produziert, im Ruhestadium fehlt die Körnchenbildung.

Gemelli hält aber neuerdings chromophile und chromophobe Zellen für differente Zellarten, während *Pirrone, Guerini*, *Launois*, *Thaon* und *Joris* zum Teil wieder die *Benda*sche Auffassung vertreten, mit der Modifikation, daß das eigentliche Endprodukt der Sekretion im Kolloid zu erblicken sei.

Die amorphe, dem Schilddrüsenkolloid ähnliche Substanz wird von *Benda, Gemelli* und anderen als Degenerationsprodukt, von *Erdheim* als Rudiment aus jener Zeit, in der das Organ noch einer äußeren Sekretion oblag, betrachtet. Von vielen, namentlich französischen Autoren wird das Kolloid als normales Sekretionsprodukt angesehen.

Über die chemische Natur des Kolloids ist nur so viel bekannt, daß es unlöslich ist in Wasser, Alkohol und Äther, daß es beim Kochen keine Gelatine gibt, daß es im Gegensatz zum Mucin in Essigsäure aufquillt und sich dann löst. Dieses Kolloid wurde mit dem Schilddrüsenkolloid identifiziert, insbesondere nachdem auch in der Hypophyse das Vorkommen von Jod festgestellt werden konnte.

Das Kolloid wird schon beim menschlichen Embryo von $3^1/_2$ Monaten angetroffen, findet sich beim Erwachsenen in den Zellbalken, besonders aber in den Follikeln in der Nähe des Hilus, sowie auch in den Blutgefäßen. Wie in der Schilddrüse kann auch in der Hypophyse neben einem stark gefärbten, eosinophilen, homogenen Kolloid eine weniger homogene, granulierte, basophile, geronnenem Eiweiß ähnliche Substanz unterschieden werden. Die färberische Differenz des Kolloids wird mit den Unterschieden in der Granulation der sie bereitenden acido- und basophilen Zellen in Zusammenhang gebracht.

Das Vorkommen der Kolloidsubstanz zwischen den Zellen in den Bläschen und im Lumen der Kapillaren wird als Beweis für eine durch Übergang in die Blutbahn stattfindende Exkretion angesehen. *Thaon* konnte in solchen Hypophysen, welche Zeichen der Hyperaktivität darboten, die Wanderung des Sekretes in Serienschnitten nachweisen. Neben Kolloid fand er auch Fettkörnchen zwischen den Zellen und in den Kapillaren, während es ihm nicht gelang, Lymphgefäße in der Hypophyse nachzuweisen. Nach diesem Autor eliminiert die Hypophyse ihre Sekretionsprodukte nach zwei Richtungen, einerseits an der dem Blutgefäße anliegenden Zellbasis und andrerseits an der entgegengesetzten Zellseite, in das Lumen etwaiger Follikel.

Die Ansammlung des Kolloids in den Follikeln könnte man als Ablagerung dieser Substanz und die Hypophyse in dem Sinne wie die Thyreoidea als Vorratsdrüse betrachten. Nach *Thaon* wäre die physiologisch wirksame Substanz des Hinterlappens nichts anderes, als das vom Vorderlappen bereitete Sekret, welches sich in den Follikeln in der Region des Hilus ansammelt. Eine Trennung des Hinterlappens von dieser Markschichte sei eben bei der Extraktbereitung nicht möglich. Auch *Silvestrini* verlegt den Sitz der wirksamen Substanz in die Markschichte, während sie nach *Salvioli* und *Carraro* in der Pars nervosa enthalten ist.

Hier wäre noch auf die von *Livon* geäußerte Ansicht hinzuweisen, daß das innere Sekret der Hypophyse auf dem Wege der Nervenfasern des Hypophysenstieles ins Gehirn gelangt.

Entwicklungsgeschichte.

Die Entwicklung der Hypophyse gehört seit den ersten Untersuchungen von *Rathke* (1838) zu den viel diskutierten Fragen der Embryologie, über welche noch heute ziemlich weit divergierende Ansichten bestehen.

Die erste Diskussion, an welcher außer *Rathke* noch *Reichert, Luschka, Kölliker, Fr. Müller, His, Maclay, Duvry* beteiligt waren, hatte den Zusammenhang der Hypophyse mit dem Mundhöhlenepithel und insbesondere mit der *Rathke*schen Tasche zum Gegenstande und schien durch die Untersuchungen von *Mihalkovics* an höheren Säugern, von *Goette* an Amphibien, von *Dohrn* an Ammocoetes in dem Sinne erledigt, daß die Hypophyse ausschließlich ektodermalen Ursprunges sei. Diese Meinung wurde von der Mehrzahl der Embryologen geteilt. In diesem Sinne lautet die Darstellung der Entwicklung der Hypophyse in den Lehrbüchern der Entwicklungsgeschichte.

Hertwig schildert die Hypophysenentwicklung folgendermaßen: An einem 6 *mm* langen Kaninchenembryo, an welchem die Kopfkrümmung bereits eingetreten und die Mundbucht bereits entstanden ist, liegt dort, wo die Chorda dorsalis mit ihrem vorderen Ende unmittelbar an den Ansatz der Rachenhaut endet, nach vorne und dorsal die Stelle der späteren Hypophyse. Nach dem Durchreißen der Rachenhaut (beim Hühnchen am vierten Tag, beim menschlichen Embryo in der vierten Woche) bildet sich da eine flache, sich immer mehr vertiefende Grube, die *Rathke*sche oder Hypophysentasche. Diese wächst der sich zum Trichter vorstülpenden Basis des Zwischenhirns entgegen und wird zu einem, mit mehreren Lagen von Zylinderzellen bekleideten länglichen Säckchen (Kaninchenembryo 12 *mm*).

Das Hypophysensäckchen schnürt sich in späterer Folge durch die Ausbildung der knorpeligen Schädelbasis von der primitiven Mundhöhle ab und bleibt mit dieser nur durch einen schmalen Gang in Verbindung. Gleichzeitig hat sich der hinteren Wand des Hypophysensäckchens das sich vorstülpende Infundibulum angelegt und diese hintere Wand nach vorne eingedrückt (Kaninchenembryo 20 *mm*). Der Hypophysengang verliert später sein Lumen, obliteriert zu einem soliden Zellstrang. Bei den Selachiern bleibt er zeitlebens als hohler Kanal die knorpelige Schädelbasis durchbohrend und mit dem Epithel der Mundschleimhaut in Verbindung. Aus der vorderen und ventralen Wand der nunmehr geschlossenen Hypophysenhöhle wachsen dann (beim Menschen in der zweiten Hälfte des zweiten Monates) hohle Schläuche (Hypophysenschläuche) in das umgebende gefäßreiche Bindegewebe hinein (Kaninchenembryo 30 *mm*) und werden von der Hypophysenhöhle zu isolierten Gebilden abgeschnürt. In dieser Weise löst sich das ganze Säckchen in Schläuche auf, und der ganze so entstandene vordere Lappen, in dessen hinterem Teile noch Reste der Hypophysenhöhle sich erhalten, wird durch Bindegewebe mit dem aus dem Infundibulum hervorgegangenen, hinteren Hypophysenlappen verbunden.

Die embryonale Entwicklung der Hypophyse hinterläßt auch beim Menschen noch im postfötalen Leben nachweisbare Spuren. Als ein embryonaler Rest der Hypophysenhöhle ist der mit Epithel bekleidete Spalt im Vorderlappen zu betrachten, während die mit Kolloid erfüllten Hohlräume, die öfters an seiner Stelle getroffen werden, aus der Zerteilung dieses Hohlraumes hervorgegangen sind. *Erdheim* fand, daß aus nicht involvierten Resten jenes Anteiles des Hypophysenganges, der im Vorderlappen der Hypophyse inseriert, Plattenepithelhaufen entstehen, die innerhalb eines beschränkten Bezirkes des Vorderlappens als isolierte Haufen

oder mit Hauptzellen oder Bläschen vermischt anzutreffen sind. Aus diesen Plattenepithelhaufen können sich nach *Erdheim* Hypophysentumore als Plattenepithelkarzinome entwickeln.

Der Weg, welchen die Hypophyse während ihrer Entwicklung zurückgelegt hat, wird in gewissen Ausnahmsfällen durch einen den Keilbeinkörper durchsetzenden, knöchernen Kanal, den Canalis craniopharyngeus, bezeichnet. In und unter der Schleimhaut des Rachendaches fand *Erdheim* einen beim Neugeborenen aus Hypophysengewebe bestehenden Strang, den er Rachendachhypophyse nannte. *Haberfeld*, welcher die Untersuchungen *Erdheims* fortsetzte, konnte beim Menschen konstant bis in das höchste Alter am Rachendach diesen aus Hypophysengewebe bestehenden Strang die Rachendachhypophyse (Hypophysis pharyngea) auffinden und möchte diese nicht als einen embryonalen Rest, sondern als eine in deutlicher Fortentwicklung begriffene, mit der Hypophyse identisch funktionierende, beständige Nebenhypophyse auffassen. *Haberfeld* konnte zeigen, daß in einzelnen Fällen entlang der ganzen Strecke des Hypophysenascensus makroskopisch sichtbare Hypophysenreste nachweisbar sind und den Ausgangspunkt von Hypophysentumoren bilden können. Tatsächlich fand *Erdheim* einen solchen Hypophysentumor mit ungewöhnlichem Sitz, der seiner größten Ausdehnung nach unterhalb der Sella turcica lag und die normal gestaltete Hypophyse nicht einmal in ihrer Lage verdrängte.

Der aus dieser Darstellung sich ergebende rein ektodermale Ursprung der Hypophyse wurde aber von verschiedenen Seiten bestritten. Zunächst haben *Hoffmann*, dann *Orr* bei den Reptilien Beziehungen der Hypophyse zum Entoderm angenommen. Dann ist (1894) *v. Kupffer*, welcher in einer früheren Publikation die ektodermale Genese der Hypophyse bei allen Vertebraten als feststehend betrachtete, auf Grund erneuerter Untersuchungen zu dem Ergebnisse gelangt, daß sich die Hypophyse nicht allein ektodermal entwickelt, sondern daß auch das Entoderm, und zwar das Epithel des präoralen Darmes, an dessen Bildung beteiligt sei. Nach *v. Kupffer* sind für die Hypophyse 3 Anlagen vorhanden: 1. eine ektodermale, ein Rest einer phylogenetisch alten, oberhalb des späteren Mundes gelegenen Mundbucht (Palaeostoma), welche weiterhin zur *Rathke*schen Hypophysentasche wird; 2. ein entodermaler, hinter der Rachenhaut beginnender, bald hohler, bald massiver Auswuchs des Kopfdarmes (präoraler Darm), dessen blindes Ende die von *Seessel* beschriebene Tasche bildet und 3. ein zerebraler Anteil, das Infundibulum und die Infundibulardrüse. Bei den Monorhinen, Myxinoiden ist nur die Infundibulardrüse vorhanden, während das Palaeostoma den bleibenden Nasenrachengang darstellt. Bei Petromyzon und ebenso bei den Elasmobranchiern und Teleostiern findet sich die Infundibulardrüse, sowie der dorsale Drüsenkomplex des Nasenrachenganges.

Der Ansicht von *v. Kupffer* hat sich *Valenti* und zum Teil *Nussbaum* angeschlossen, doch ist von *St. Rémy* für die Vögel und Säugetiere, von *Hoffmann* für die Selachier, von *B. Haller* endlich für alle Wirbeltiere die Beteiligung des Entoderms bei der Bildung der Hypophyse bestritten worden. *Valenti* hält jedoch auf Grund erneueter Untersuchungen von Kaninchen- und Hühnerembryonen daran fest, daß in der Hypophyse ein ekto-entodermaler, vom präoralen Darm abstammender Anteil vorhanden ist, *Corning* und *Rossi* behaupten demgegenüber wieder die rein ektodermale Genese.

Physiologie der Hypophyse.

Exstirpationsversuche. *Horsley* (1885) war der erste, welcher, um die Folgen der Entfernung der Hypophyse mit jenen der Thyreoidektomie zu vergleichen, die Exstirpation dieses Organs unternahm. Doch waren seine Bemühungen, ebenso wie die von *Dastre* (1889) und *Gley* (1891) völlig ergebnislos, denn die Versuchstiere gingen in kürzester Zeit nach der Operation zugrunde. Im Anschlusse an die von *Marie* und *Marinesco* entwickelte Anschauung über die Pathogenese der Akromegalie hat dann *Marinesco* (1892) Exstirpationsversuche an Katzen unternommen. Seither wurde die Hypophysektomie an verschiedenen Tierarten und nach verschiedenen Operationsmethoden ausgeführt, doch ergaben diese Versuche, wenn wir zunächst von den Erfahrungen der allerletzten Zeit absehen, keine genügende Aufklärung über die Frage der Lebenswichtigkeit und funktionellen Bedeutung des Organs. Die am häufigsten benutzten Versuchstiere waren Katzen und Hunde, doch liegen auch einige Berichte über Hypophysenzerstörung bei anderen Tieren (Fröschen, Schildkröten, Hühnern, Kaninchen) vor.

Die Exstirpationsversuche an Fröschen, welche *Caselli* (1900) von der Mundhöhle aus ausgeführt hatte, lieferten keine verwertbaren Ergebnisse, während *Gaglio* (1902) nach derselben Methode operierte Frösche und Schildkröten zum Teil nach kurzer Zeit anscheinend an Infektion zugrunde gehen, zum Teil längere Zeit, $1^1/_2$—3 Monate, ohne Krankheitserscheinungen überleben sah. *Boteano*, ein Schüler von *Paulesco*, berichtete (1906) über die Exstirpation der Hypophyse des Frosches auf dem supra- und laterokranialem Wege und fand, daß die Tiere nach der totalen Entfernung der Hypophyse ausnahmslos nach 2—3 Tagen unter den Symptomen der neuromuskulären Ästhesie zugrunde gingen, während die zur Kontrolle in der gleichen Weise operierten Frösche, bei welchen die Hypophyse nur teilweise lädiert oder intakt gelassen wurde, bis auf einige zentralnervöse Reizerscheinungen gesund blieben.

An Hühnern arbeitete *G. Fichera* (1905). Als Zugang zum Organ wählte er von einem Schnitt am Unterkieferrande aus die Schädelbasis, durchtrennte mit dem Thermokauter in der Mittellinie das Os sphenoidale basilare und hatte nunmehr die Hypophyse vor sich. Von 40 operierten Hühnern sind 11 kurze Zeit nach der Operation zugrunde gegangen, 29 überlebten und wurden nach 4 Monaten getötet. Die Autopsie ergab, daß 8mal die Hypophyse nicht verletzt, 17mal partiell lädiert und nur 4mal komplett zerstört wurde. Als Folgeerscheinungen zeigten sich in den ersten Tagen nach der Operation Mattigkeit und Abgeschlagenheit, die aber bald schwanden. Zwei von den total hypophysektomierten Hühnern zeigten ein Zurückbleiben in der Weiterentwicklung. *Fichera* kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, daß die Hypophyse bei jungen Hühnern kein lebenswichtiges Organ bildet, und daß die nach der Entfernung des Hirnanhanges auftretenden Erscheinungen keineswegs charakteristisch sind. Selbst die Entwicklungshemmung kann nicht als konstante Folge angesehen werden.

Die Exstirpationsversuche von *Gley* an Kaninchen sind wegen der mangelhaften Methodik kaum verwertbar. Nicht nur nach der Zahl, sondern auch infolge der am besten ausgearbeiteten Operationstechnik kommen

für die Frage der Hypophysenfunktion eigentlich nur die Versuche an Katzen und Hunden in Betracht. Eine große Reihe von Experimentatoren (*Marinesco, Vassale* und *Sacchi, v. Cyon, Caselli, Gatta, Kreidl, Biedl, Friedmann* und *Maass, Della Vedova*, *Lo Monaco* und *van Rynberk, Pirrone, Gemelli)* beschäftigte sich mit der Hypophysenentfernung an diesen Tieren. Als Operationsmethode wurde zuerst und in der Folge am häufigsten der Zugang von der Schädelbasis durch die Mundhöhle gewählt, während die Zerstörung des Organes entweder durch den Thermokauter oder durch Injektion von Chromsäure, die Entfernung oft mit eigens konstruierten Löffelpinzetten ausgeführt wurde.

Im Anschlusse an die Versuche von *Gley* an Kaninchen wählten *Lo Monaco* und *Rynberk* den Zugang vom Scheitel. Nach der Eröffnung der Dura mater sind diese Autoren an einer vorher bestimmten Stelle zwischen den Hemisphären durch das Corpus callosum zum Infundibulum vorgedrungen und haben auf diesem Wege die Hypophyse entfernt. Von 44 nach dieser Methode ausgeführten Operationen ist die totale Hypophysektomie 28mal gelungen.

Gegenüber diesen Methoden hob *Paulesco* mit Recht hervor, daß ihnen allen prinzipielle Mängel anhaften, indem sie einerseits mehr oder minder schwere Nebenläsionen im Gehirn setzen, andrerseits eine große Infektionsgefahr bedingen und doch der ersten Hauptbedingung, nämlich der Sichtbarmachung des zu entfernenden Organes, nicht Genüge leisten. *Paulesco* (1906) gab ein neues Verfahren zur Hypophysektomie an. Er benützt den lateralen Zugang zur Hypophyse unter dem Temporallappen.

Über diese Methode verfüge ich über ausgedehnte eigene Erfahrungen. Während ich in meinen früheren Versuchen an Katzen ausschließlich den buccalen Zugang zur Hypophyse gewählt habe, wurde in einer großen neueren Versuchsreihe, welche ich gemeinschaftlich mit Dr. *M. Silbermark* ausgeführt habe, an Hunden nur die intrakranielle Hypophysenoperation in Anwendung gezogen. Dieses Verfahren, dessen sich auch *Cushing* bediente, entspricht allen Anforderungen. Nachdem wir uns am Kadaver eingeübt hatten, konnten wir jeden gewünschten Eingriff an der Hypophyse mit Sicherheit durchführen und verloren in einer Serie von über 50 Tieren kein einziges an Nachblutung, Meningitis oder Sepsis. Nebenbei bemerkt eignet sich diese Methode ebenso gut zum Sichtbarmachen aller Gebilde der Gehirnbasis in der mittleren Schädelgrube und insbesondere zur intrakraniellen Durchschneidung der Hirnnerven II—VI. Das prinzipiell Neue der Methode besteht in der Möglichkeit einer ziemlich großen Dislokation des Gehirnes ohne Schädigung desselben. In beide Schläfebeinschuppen wird eine entsprechend große Öffnung gemacht und die Dura mater auf beiden Seiten geöffnet. Mit einem gekrümmten flachen Spatel kann man nun mit Leichtigkeit den Temporallappen abheben und ihn gegen die andere Seite verdrängen, ohne daß die Gehirnsubstanz irgendwie gequetscht wird. Man sieht dann nach Austupfen der Zerebrospinalflüssigkeit bei entsprechend guter Beleuchtung die Hypophyse wie eine Beere am Stiele hängen, nach vorne vom Nervus opticus, an der Seite von der Carotis interna und nach hinten vom Nervus oculomotorius begrenzt. Das Organ ist jetzt für jeden Eingriff unter der Kontrolle des Auges zugänglich. Man kann es vom Stiele abtrennen und im Schädelraum belassen oder total exstirpieren; man kann

auch einzelne Lappen oder Teile derselben entfernen. Eine Blutung tritt bei diesen Operationen kaum jemals ein. Nach beendeter Manipulation an der Hypophyse wird das Elevatorium entfernt, das Gehirn erlangt seine frühere Lage, und nun werden ohne Duranaht nur die durchtrennten Temporalmuskeln wieder vereinigt, und der mediane Hautschnitt wieder genäht. In unseren Versuchen erwies sich die von *Paulesco* angegebene Resektion des Jochbogens als überflüssig. Die Gebilde der Sella turcica werden auch ohne diese Operation bei genügend großer Öffnung und Gegenöffnung in den Schläfebeinschuppen leicht zugänglich.

Welches sind nun die **Ergebnisse der Exstirpationsversuche**? Um eine klare Antwort auf diese Frage zu erhalten, ist es angezeigt, die älteren Versuche von den seit der Methode von *Paulesco* ausgeführten gesondert zu betrachten. Eine große Anzahl der nach den älteren Methoden operierten Tiere ging in unmittelbarem Anschlusse an die Operation oder in den nächsten Tagen zugrunde, ohne daß es möglich gewesen wäre, bei der Schwere des Eingriffes und bei der Wahrscheinlichkeit der Infektion den Wegfall der Hypophyse als Todesursache anzusprechen. Eine kleinere Anzahl von Tieren überlebte kürzere Zeit, 1—3 Wochen, manche sogar länger. So wurden die Tiere von *Lo Monaco* und *Rynberk* nach 35—86 Tagen getötet.

Aus der relativ kurzen Lebensdauer wurde auf die unbedingte Lebenswichtigkeit der Hypophyse geschlossen, während andere Experimentatoren, welche ihre Tiere längere Zeit überleben sahen, nicht den Wegfall des Organs, sondern andere Momente als Todesursache beschuldigten. Insbesondere haben *Lo Monaco* und *Rynberk* darauf hingewiesen, daß nach ihrer, sicherlich sehr eingreifenden, transzerebralen Operation, welche mit einer schweren Läsion des Infundibulums und Eröffnung des Hirnventrikels verbunden ist, die Tiere ohne Krankheitssymptome überlebten. Einzelne Tiere, deren Hypophyse, wie die Obduktion zeigte, unversehrt blieb, boten die für den Wegfall des Organes angeblich charakteristischen Erscheinungen dar, während andere mit fehlender Hypophyse keine Störungen aufwiesen.

Ein solcher Gegensatz in der Auffassung der Folgen der Hypophysektomie wird dadurch verständlich, daß die nach dieser Operation auftretenden klinischen Symptome keineswegs einheitliche und eindeutige waren. Während in einer Reihe von Fällen Depressionszustände verschiedenen Grades von der Abgeschlagenheit und Apathie bis zur Paralyse und bis zum Coma als Folgeerscheinungen beschrieben wurden, konnten andere Beobachter motorische Reizerscheinungen, fibrilläre Zuckungen und tonische Krämpfe, wieder andere nichts von alledem verzeichnen. Auch die Folgen auf das vegetative System wurden verschiedenartig geschildert. Manche Autoren fanden Polyurie ohne abnorme Harnbestandteile, andere Albuminurie, wieder andere Glykosurie, während viele keine Veränderungen im Gebiete der Sekretion, Zirkulation und Respiration wahrnehmen konnten.

Neue entscheidende Beobachtungen über die Folgen des Hypophysenausfalles brachten erst Versuche, in welchen dieses Organ nach der Methode von *Paulesco* entfernt wurde. Berichte über solche Hypophysektomien liegen von *Paulesco* und *Cushing* vor. Mit derselben Methode arbeitete ich in Gemeinschaft mit *Silbermark,* sowie *Leischner* und *Denk.*

Paulesco führte die totale Hypophysektomie an 22 Hunden und zwei Katzen aus und fand, daß die Tiere nur 10, maximal 48 Stunden über-

lebten. Bei der Sektion fand sich weder eine Hämorrhagie, noch Eiterung an der Operationsstelle, auch im übrigen ein negativer Befund. Bei 14 Hunden hat die Obduktion ergeben, daß die Exstirpation keine totale war. Es sind kleinere oder größere Stücke von Hypophysengewebe zurückgeblieben. Die Tiere überlebten entweder nur wenige (3—7—10 Tage) oder mit größeren Hypophysenstücken auch länger (17, 23, 67, 151, 158, 196 und 395 Tage). Der nahezu totale Wegfall der Hypophysentätigkeit machte sich durch keine besonderen Symptome bemerkbar. Auch bei längerem Überleben zeigten die Tiere *Paulescos* keine wahrnehmbaren trophischen Störungen.

Bei 3 Hunden wurde nur ein Teil des Vorderlappens der Hypophyse zerstört. Diese Tiere lebten 23, 66, 932 Tage ohne besondere Symptome. Die totale Zerstörung der Rindensubstanz des Vorderlappens mit dem Thermokauter war bei 7 Hunden ebenso in kürzester Zeit tödlich, wie die totale Hypophysektomie. Die isolierte Entfernung des Hinterlappens überlebten 5 Tiere 13, 69 Tage, 8 Monate und 2 Jahre ohne Krankheitssymptome und sind an akzidentellen Krankheiten gestorben.

Die Loslösung der Hypophyse aus der Sella turcica war ein völlig gleichgültiger Eingriff. Die Separation von der Hirnbasis, also die Durchschneidung des Hypophysenstieles, führt nach *Paulesco* ebenso rasch zum Tode, wie die totale oder nahezu totale Exstirpation. Daß hierbei nicht die Eröffnung des 3. Hirnventrikels in Betracht kommt, zeigte sich dadurch, daß diese Eröffnung selbst nicht vom Tode gefolgt war. Daß auch die Läsionen der Hirnbasis keine Rolle spielen, ging aus Kontrollversuchen hervor, in welchen solche Läsionen nur von motorischen Reizerscheinungen gefolgt waren, die nach der Hypophysenentfernung stets fehlten.

Paulesco gelangte zu dem Schlusse, daß die Hypophyse ein für die Erhaltung des Lebens unerläßlich notwendiges Organ sei, dessen Wegfall den raschen Tod zur Folge hat. Seiner Auffassung nach ist die Rindenpartie des epithelialen Vorderlappens der lebenswichtige Anteil.

Cushing bestätigte die Lebenswichtigkeit der Hypophyse. Nach seinen Versuchen wird jedoch die totale Exstirpation von jungen Hunden länger vertragen, als von älteren. Er konnte auch durch vorherige oder gleichzeitige Transplantation des Vorderlappens, sowie durch Injektionen von Extrakten aus dem Vorderlappen die Lebensdauer seiner Versuchstiere verlängern. Nach *Cushing* führt die totale Entfernung der Hypophyse nach einigen Tagen oder spätestens wenigen Wochen unter charakteristischen Erscheinungen der Cachexia hypophyseopriva zum Tode.

Die Entfernung des hinteren nervösen Lappens, wobei gewöhnlich die Pars intermedia mitentfernt wird, überleben die Tiere ohne Erscheinungen. Die partielle Entfernung des Vorderlappens ist mit der Fortdauer des Lebens vereinbar. Sie führte jedoch in einzelnen Fällen zu auffallenden Erscheinungen, wie gesteigerte Fettablagerung, Polyurie und transitorische Glykosurie, Haarausfall. Besonders bemerkenswert war die unzweifelhafte Verminderung der sexuellen Tätigkeit, die sich in der Atrophie der Hoden und Ovarien auch anatomisch manifestierte. Zuweilen trat eine akute Hypertrophie der Schilddrüse als Folge der Hypophysektomie ein.

Nach den Versuchen von *Cushing* wäre der Vorderlappen der lebenswichtige Anteil des Organes, dessen vollkommene Entfernung unbedingt vom Tode, dessen partielle Entfernung von Störungen im Wachs-

tum, im Fettstoffwechsel und in der Tätigkeit des Sexualapparates gefolgt ist.

Auf Grund von eigenen Versuchen kann ich den Anschauungen von *Cushing* in vollem Ausmaße beipflichten. Auch in unseren Versuchen trat nach totaler Entfernung der Hypophyse bei erwachsenen, sowie bei jungen, noch wachsenden Tieren der Tod in kürzester Zeit ein; der Sektionsbefund war völlig negativ. Ist nur der Hinterlappen entfernt worden, dann überlebten die Tiere monatelang ohne Erscheinungen und gingen an interkurrenten Krankheiten zugrunde. Betraf die Zerstörung den Vorderlappen, wobei ein Teil desselben erhalten blieb, dann lebten unsere Hunde auch wochen- und monatelang, zeigten bei der Sektion eine auffallende Anhäufung von Fett im Omentum und im Retroperitonealraum und insbesondere eine hochgradige Atrophie des gesamten Genitalapparates. Die Ovarien und der Uterus einer 3 Jahre alten Hündin boten denselben Aspekt, wie die Genitalorgane eines wenige Wochen alten Tieres.

Neuestens (3. Dezember 1909) berichtete *B. Aschner* über Exstirpationsversuche an Hunden, in welchen er den Zugang zur Hypophyse wieder von der Mundhöhle gewählt hatte. Es gelang ihm auf diese Weise die Hypophyse vollständig zu entfernen. Ein Teil seiner Versuchstiere ging innerhalb der ersten 8 Tage zugrunde, wie er meint, deswegen, weil zugleich zuviel vom Infundibulum mitentfernt wurde. Andere Tiere überlebten die Operation mehrere Monate. Bei Erwachsenen zeigten sich keine nennenswerten Störungen. Es trat nur eine Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels ein in dem Sinne, wie bei thyreopriven Hunden. Die Tiere reagierten auf Adrenalin auffallend weniger mit Glykosurie und mit Sympathicusreizerscheinungen, als normale Hunde, und es war die alimentäre Glykosurie in ihren verschiedenen Formen herabgesetzt.

Bei jungen Tieren erzeugte der Ausfall der Hypophyse tiefgreifende Störungen. Die jugendlichen Tiere blieben gegenüber dem nicht operierten Kontrolltier im Wachstum und Körpergewicht erheblich zurück, zeigten eine Verkürzung des Schädels, insbesondere der Schnauze, Hypoplasie des Genitales, Anomalien der Behaarung, reichlichen Fettansatz, ja sogar Verfettung der inneren Organe (Leber), Änderungen des Temperamentes. Die Hunde bellen nicht, sie schnaufen, sind etwas apathischer, zeigen stark herabgesetzte elektrische Erregbarkeit und Schmerzempfindung und sind in ihren Bewegungen träger und scheinen weniger intelligent. Bei männlichen Tieren konnte das Aufhören der Spermatogenese, bei weiblichen eine Rückbildung der Ovarialfollikel festgestellt werden.

Überblicken wir die vorliegenden Exstirpationsversuche an der Hypophyse, so sehen wir, daß diese über die Funktion und physiologische Bedeutung des Organes nach mancher Richtung wichtige Aufklärungen bringen. Sie zeigen zunächst, daß die Hypophyse ein lebenswichtiges Organ darstellt, dessen totale Entfernung mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar ist. Diese Schlußfolgerung geht aus den nach der Methode von *Paulesco* ausgeführten Versuchen, in welchen die Totalexstirpation einwandsfrei gemacht wurde, wohl unzweifelhaft hervor, und es erscheint wahrscheinlich, daß die anders lautenden Versuchsergebnisse mancher Experimentatoren in der für die Totalexstirpation ungeeigneten Methodik begründet sind. Von einer Totalexstirpation kann allerdings erst dann gesprochen werden, wenn nicht nur die beiden Lappen der Hypophyse ent-

fernt, sondern auch der Hypophysenstiel durchtrennt wurde. Für die besondere Bedeutung des Hypophysenstieles kann die Tatsache angeführt werden, daß die Durchtrennung desselben allein, selbst wenn man die Hypophyse zurückläßt, ebenso rasch zum Tode führt, wie die Totalexstirpation. Dieses von *Paulesco* und in eigenen Versuchen festgestellte Ergebnis müssen wir vorläufig registrieren, ohne daß es uns möglich wäre, eine Erklärung für dasselbe zu geben.

Die Exstirpationsversuche beweisen ferner die Ungleichwertigkeit der beiden Anteile der Hypophyse. Die Entfernung des Hinterlappens bleibt monatelang ohne Folgen. Die Totalentfernung des Vorderlappens ist aber ein zum Tode führender Eingriff. Es scheint jedoch, daß dieser Satz nur für ältere Tiere Geltung hat, denn bei jüngeren Hunden sieht man eine längere Lebensdauer.

An jüngeren Tieren kann man auch die Folgeerscheinungen der totalen oder partiellen Zerstörung des Vorderlappens am besten wahrnehmen. Sie zeigen als Ausfallssymptome eine erhebliche Zunahme des Körperfettes, welche bis zu einer Adipositas universalis führen kann, und eine hochgradige Hypoplasie der Keimdrüsen verknüpft mit Wachstumshemmung und infantilem Habitus. Der Einfluß der Hypophyse auf die Keimdrüse macht sich auch bei älteren Tieren nach partieller Zerstörung des Vorderlappens in einer ausgesprochenen Atrophie des Genitaltraktes geltend.

Hypophysenextrakte.

Seit der Entdeckung der blutdrucksteigernden Wirkung der Hypophysenextrakte durch *Oliver* und *Schäfer* bildeten die nach der Einverleibung solcher Extrakte auftretenden Erscheinungen den Gegenstand vielfacher Untersuchungen und ein weiteres Beweismoment für die innersekretorische Tätigkeit des Organes.

Vom chemischen Standpunkt ist allerdings die Hypophyse bisher kaum genügend untersucht worden. Wir wissen, daß sie einen relativ großen Gehalt an Phosphor und Kalk besitzt, man hat ferner Jod *(Ewald* und *Schnitzler)*, Brom *(Paderi)* und Spuren von Arsen *(Gautier)* nachgewiesen. Nach *Gautrelet* enthält auch die Hypophyse ebenso wie viele andere Organe Cholin.

Von der pharmakodynamisch wirksamen Substanz der Hypophyse ist nur bekannt, daß sie dialysierbar ist, durch reduzierende Agentien, sowie durch Kochen nicht zerstört wird und in Alkohol und Äther unlöslich ist. Zu experimentellen Untersuchungen, sowie bei der medikamentösen Verabreichung werden entweder getrocknete Hypophysen von Rindern, Schafen, Pferden, Katzen und Hunden oder Extrakte aus getrockneten oder frischen Organen in physiologischer Kochsalzlösung benützt. Bei dieser Art der Präparation von Hypophysenextrakten ist die Dosierung begreiflicherweise eine ziemlich ungenaue. In neuester Zeit gelangt von der Firma Parke, Davis & Co. unter dem Namen Hypophysin oder Pituitrin ein mit Chloreton versetzter Extrakt aus dem Hinterlappen der Hypophyse in den Handel, von welchem nach den Angaben der Fabrik ein Kubikzentimeter 0·1 *g* der feuchten und 0·01 *g* der getrockneten Substanz entspricht.

Das Pituitrin gibt weder die Eisenchloridreaktion, noch auch die von *Comessatti* angegebene Sublimatreaktion des Adrenalins, noch auch die

*Fränkel-Allers*sche Probe. Das Präparat wirkt aber pupillenerweiternd auf das Froschauge. Nach *Allers* zeigt dasselbe beim Kochen mit Natronlauge einen deutlichen Geruch nach Alkylamin, während die Flüssigkeit sich bräunt, so daß dieser Autor es wahrscheinlich hält, daß in der Hypophyse eine Substanz enthalten ist, welche wie das Adrenalin einen alkylierten Aminostickstoff besitzt.

Was zunächst die allgemeine Toxizität der Hypophysenextrakte betrifft, so ist dieselbe keine erhebliche und mit jener des Adrenalins beziehungsweise der Nebennierenextrakte kaum zu vergleichen. Nach den vorliegenden zahlreichen Berichten (*Mairet* und *Bosc*, *Conti* und *Curti*, *Garnier* und *Thaon*, *Salvioli* und *Carraro*, *Etienne* und *Parisot*, *Renon* und *Delille*, *Hallion* und *Carrion*) werden Extrakte, welche $1^1/_2$—3 frischen Hypophysen entsprechen, nach *Urechia* sogar der Extrakt von 10 Ochsenhypophysen als einmalige Dosis vertragen. Die unmittelbaren Wirkungen von intravenösen oder subkutanen Injektionen von Hypophysenextrakten bestehen in einer vorübergehenden Apathie, Somnolenz, zuweilen auch beschleunigter Respiration und vermehrter Harnsekretion. Nach größeren Mengen von Pituitrin (10—15 cm^3) intraperitoneal sah ich nach einer vorübergehenden Exzitation eine starke Depression und Muskelschwäche, die sich später zur kompletten Lähmung der hinteren Extremitäten entwickelte und nach 24 Stunden zum Tode führte. Nach intravenöser Injektion größerer Mengen beobachtet man zuweilen plötzlichen Herzstillstand oder Lungenödem. Bei wiederholter Zufuhr kleinerer Extraktmengen zeigen die Tiere erhebliche Gewichtsverluste. Die von *Urechia* bei einer, nach einem Intervall von 10 Tagen ausgeführten Reinjektion von Hypophysenextrakt beobachteten Erscheinungen dürften als anaphylaktische anzusehen sein.

Nach den Angaben von *Delille* ist schon in der toxischen Wirkung ein wesentlicher Unterschied zwischen Vorder- und Hinterlappen zu konstatieren, indem die Toxizität der Hypophysenextrakte hauptsächlich oder ausschließlich durch den Hinterlappen bedingt ist.

Physiologische Wirkung der Hypophysenextrakte.

Wie *Oliver* und *Schäfer* zum erstenmal festgestellt haben, tritt auf intravenöse Injektion von aus der Hypophyse gewonnenen Extrakten eine rasch einsetzende, hochgradige Steigerung des arteriellen Blutdruckes ein, die sich von der Nebennierenextraktwirkung schon durch die längere Dauer von mehreren Minuten unterscheidet. Diese Drucksteigerung ist einerseits durch Kontraktion der Gefäße und andrerseits durch Verbesserung der Herztätigkeit bedingt. Sie bleibt nach Durchschneidung des Rückenmarkes, beziehungsweise der Oblongata erhalten. Ihre periphere Wirkung äußert sich auch darin, daß bei der Durchströmung der hinteren Extremitäten des Frosches mit einer Flüssigkeit, welcher Hypophysenextrakt zugesetzt wurde, eine beträchtliche Verminderung des venösen Ausflusses nachzuweisen ist. Die Verstärkung der Herztätigkeit haben *Oliver* und *Schäfer* an der myographischen Kurve des überlebenden Herzens demonstriert.

Die Wirkung des Hypophysenextraktes auf den Zirkulationsapparat ist in mancher Beziehung analog jener, welche man durch Nebennierenextrakte erhält, doch zeigen sich auch erhebliche Unterschiede. Die vasokonstringierende Wirkung ist viel geringer, und insbesondere ist am Herzen bei intakten Vagis nicht jene hochgradige Pulsverlangsamung und

Hemmung der Vorhofstätigkeit wahrzunehmen, wie beim Nebennierenextrakt. Auf der anderen Seite tritt bei durchtrennten Vagis keine Beschleunigung, ja sogar eine Verlangsamung der Herzschläge ein.

Die Angaben von *Oliver* und *Schäfer* sind im wesentlichen von den nachfolgenden Untersuchern bestätigt worden. *Howell* fand dann, daß in erster Linie der Extrakt des Hinterlappens, der Pars nervosa die blutdrucksteigernde und pulsverlangsamende Substanz enthält. Er stellte ferner die auffallende Tatsache fest, daß eine zweite Injektion innerhalb $1/_2$—1 Stunde nach der ersten fast ohne Wirkung auf den Kreislauf ist. Diese Angaben konnten dann *Schäfer* und *Vincent* bestätigen und hinzufügen, daß bei der zweiten Dosis an Stelle der Drucksteigerung eine Drucksenkung auftritt. Die Drucksenkung ist nach diesen Autoren als Wirkung einer zweiten depressorischen Substanz in der Hypophyse zu betrachten, welche durch Extraktion des Organes mit absolutem Alkohol, Aufnahme des Alkoholrückstandes in Äther und Lösung in Kochsalz isoliert dargestellt werden kann. Injiziert man die so gewonnene Substanz, dann beobachtet man ohne vorhergegangene Steigerung eine primäre, kurz dauernde Senkung des Blutdruckes, welche anscheinend durch periphere Vasodilatation bedingt ist. Die Drucksenkung ist ähnlich jener, welche man durch Injektion von Cholin erhält, doch tritt sie im Gegensatz zur Cholindepression auch nach Atropin unverändert auf.

Osborne und *Vincent* zeigten dann, daß auch die Extrakte von Nervensubstanz (Gehirn, Rückenmark, periphere Nerven) einen vorübergehenden beträchtlichen Druckabfall hervorbringen, welcher durch Vagusdurchschneidung oder Atropin unbeeinflußt bleibt und durch eine peripher ausgelöste Gefäßerweiterung bedingt ist. Bei dieser depressorischen Wirkung dürfte das Cholin entgegen der Annahme von *Halliburton* keine Bedeutung besitzen.

Nach *v. Cyon* sind im Hypophysenextrakte zwei verschieden wirkende Substanzen enthalten. Die eine (Hypophysin), gewonnen durch Kochen des Hypophysenextraktes, beeinflußt die Herztätigkeit, indem nach ihrer intravenösen Injektion Serien von verlangsamten und vergrößerten Herzschlägen eintreten, welche durch Ausschaltung der Vagi nicht beeinflußt werden. Die bei 38—40° C gewonnenen Hypophysenextrakte zeigen eine drucksteigernde Wirkung, welche nach *Cyon* durch Hemmung des Nervus depressor zustande kommt.

Während *Livon* die drucksteigernde und pulsverlangsamende Wirkung, letztere an die Intaktheit der Vagi gebunden, bestätigt und die Hypophyse in die Gruppe der hypertensiven Drüsen einreiht, konnte *Silvestri* mit Extrakten des Hinterlappens nur eine Drucksenkung konstatieren. *Garnier* und *Thaon* fanden nach Injektion von Infundibularextrakt, in der Menge etwa $1/_5$ des Hinterlappens entsprechend, eine rasch einsetzende Drucksteigerung mit Pulsverlangsamung, dann nach 10—12 Sekunden eine rasch vorübergehende Drucksenkung, welche von einem neuerlichen starken Anstieg gefolgt war. Nach Durchschneidung der Vagi blieb die Pulsverlangsamung aus. Dieselbe Erscheinung registrierten auch *Salvioli* und *Carraro, Pal, Lockhardt-Mummery* und *Legge.*

Hallion und *Carrion* stellten durch Plethysmographie verschiedener Organe fest, daß die durch Hypophysenextrakte hervorgerufene Drucksteigerung mit einer Vasokonstriktion in den verschiedenen Organen, in erster Reihe in der Nasenschleimhaut und in der Glandula thyreoidea ver-

knüpft ist. In der Niere zeigt sich nach einer initialen Verengerung der Gefäße eine anhaltende Vasodilatation. Diese Autoren weisen auf die antagonistische Wirkung gegenüber den Ovarienextrakten hin, welche nach ihren Versuchen eine Blutdrucksenkung und eine charakteristische Vasodilatation in der Schilddrüse hervorrufen.

Neuestens (17. Dezember 1909) geben *Falta* und *Ivcovič* an, daß ein aus dem glandulären Anteil von Hypophysen hergestelltes Extrakt in der Menge von $2^1/_2$ cm^3 intravenös injiziert bei Hunden und Kaninchen eine tiefe Drucksenkung hervorruft, welche beim atropinisierten Tier länger andauert. Die Blutdrucksenkung, die nach 40 Sekunden spontan zur Norm zurückkehrt, kann durch Adrenalin aufgehoben werden. In zwei Versuchen sank der Blutdruck nach Injektion des Drüsenextraktes auf Null, es trat Atem- und Herzstillstand ein. In einem Falle konnte durch Injektion von 2 cm^3 Pitruitinum infundibulare das Tier gerettet werden, indem das Herz wieder zu schlagen anfing, der Blutdruck rasch zur Norm anstieg und das Tier sich vollkommen wieder erholte.

Wenn wir noch hinzufügen, daß *L. Etienne* und *Parisot* fanden, daß beim Kaninchen wiederholte Injektionen von Hypophysenextrakten eine permanente, noch 15 Tage nach der letzten Injektion wahrnehmbare Hypertension und eine Hypertrophie des Herzens, aber keine sklerotischen Veränderungen an den Gefäßen hervorrufen, so haben wir die vorliegenden Daten über die Wirkung der Hypophysenextrakte auf den Zirkulationsapparat erschöpft.

Überblicken wir dieselben nochmals, so kann als feststehend betrachtet werden, daß die Hypophysenextrakte oder richtiger die aus dem Hinterlappen des Organes gewonnenen Extrakte eine hochgradige Blutdrucksteigerung hervorrufen, welche sich von der Adrenalinwirkung durch geringere Intensität, aber längere Dauer unterscheidet. Als charakteristisch ist ferner der verminderte oder völlig fehlende Effekt einer zweiten Injektion zu betrachten.

Die von verschiedenen Seiten konstatierte drucksenkende Wirkung der Hypophysenextrakte bedarf noch einer weiteren Aufklärung, vor allem auch die Frage, ob die Drucksenkung als Nebenwirkung oder als spezifische Wirkung des drüsigen Anteiles zu betrachten ist.

Es ist zweifellos, daß die Blutdrucksteigerung in erster Reihe durch eine periphere Gefäßverengerung zustande kommt. Auf welche Gefäßgebiete sich dieselbe erstreckt, ob die Vasokonstriktion in der Schilddrüse und in der Nasenschleimhaut und die Gefäßerweiterung in der Niere eine spezifische Wirkung der Hypophysenextrakte bildet, muß noch näher untersucht werden.

Die Hypophysenextrakte beeinflussen auch die Herztätigkeit, und zwar im Sinne einer Verstärkung und Verlangsamung der Herzschläge. Ein Teil dieser Wirkung dürfte auf die zentrale Erregung der herzhemmenden Nerven bezogen werden. Nachdem aber die Pulsverlangsamung auch nach Ausschaltung der Vagi eintritt und von *Hedboom* und *Allen, Cleghorn*, dann von *Herring* auch am isolierten Frosch- und Säugetierherzen festgestellt werden konnte, ist es wahrscheinlich, daß die Hypophysensubstanz auch eine auf die Muskulatur des Herzens sich erstreckende, direkte Wirkung entfaltet. Dieser Schluß erscheint um so mehr gerechtfertigt, als wir einerseits auch die Gefäßwirkung nicht wie beim Adrenalin auf Erregung peripherer Nervenendigungen, sondern

auf die direkte Beeinflussung der glatten Muskelfasern zurückführen müssen und andrerseits die Muskelwirkung des Hypophysenextraktes auch an anderen Organen wahrnehmen können.

Die direkte konstringierende Wirkung auf die Gefäßwand geht schon aus den Durchströmungsversuchen von *Salvioli* und *Carraro* hervor. Die bereits erwähnten Versuche von *Dale* zeigen, daß das Hypophysenextrakt ebenso wie das unzweifelhaft auf die glatte Muskelfasern erregend wirkende Chlorbaryum eine Drucksteigerung in jener Phase der Ergotoxinvergiftung hervorruft, in welcher das Adrenalin drucksenkend wird. *Pal* und *de Bonis* und *Susanna* haben die Wirkung des Hypophysenextraktes auf ausgeschnittene überlebende Streifen von Rinderarterien nach der Methode von *O. B. Meyer* untersucht. Nach *Pal* bewirkt das Hypophysenextrakt eine Kontraktion der Karotis, der Arteria mesenterica und der Femoralis in der gleichen Weise, wie das Adrenalin, seine Wirkung auf die Herz- und Nierengefäße ist eine dem Adrenalin entgegengesetzte. Die Koronararterien, welche sich auf Adrenalin erweitern, werden durch Hypophysenextrakt kontrahiert. Der periphere, im Nierenbecken gelegene Abschnitt der Nierenarterie wird durch Hypophysenextrakt erweitert, während das proximale Stück derselben sich kontrahiert.

Die direkte Muskelwirkung des Hypophysenextraktes konnten *Cramer, Borchardt* sowie *Pal* am enukleierten Froschbulbus durch die Erweiterung der Pupille nachweisen.

Besonderes Interesse beanspruchen die Feststellungen von *v. Frankl-Hochwart* und *Fröhlich* über die Wirkung des Pituitrins auf die Harnblase und die Uterusmuskulatur. Das Pituitrin erregt bei Katzen und Hunden die Muskulatur der Harnblase in mäßigem Grade, steigert aber beträchtlich die Erregbarkeit des autonom-motorischen Blasennerven, des Nervus pelvicus, gegenüber dem faradischen Strom. Die Erregbarkeit der sympathisch-hemmenden Nervi hypogastrici ändert sich nicht. Die Uterusmuskulatur des Kaninchens wird durch das Pituitrin zu mitunter maximalen Kontraktionen erregt, und gleichzeitig wird der Uterus viel erregbarer für die in den Nervi hypogastrici verlaufenden Uterusnerven. Beide Wirkungen sind unabhängig vom Blutdruck, treten aber ebenso, wie die Herz- und Gefäßwirkung nur bei der ersten Injektion ein. Die Autoren empfehlen die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Pituitrins auf die Harnblase und den Uterus zur therapeutischen Anwendung.

Über die Wirkung der Extrakte des Hypophysenhinterlappens auf die Muskulatur des Uterus und des Darmes berichtet auch *W. Blair-Bell.*

Nach *v. Frankl-Hochwart* und *Fröhlich* beeinflußt das Hypophysin weder die Erregbarkeit des autonomen Speicheldrüsennerven, der Chorda tympani, noch auch die Erektion, soweit sie durch periphere Erregung des autonomen Erektionsnerven zustande kommt. Auch die Erregbarkeit des autonomen Herzvagus erfährt im Gegensatz zu den Angaben von *v. Cyon* unter dem Einfluß des Hypophysins keine Veränderung. Eine Gesetzmäßigkeit in dem Verhalten des Hypophysins gegenüber gewissen Nervenendigungen, wie beim Adrenalin läßt sich demnach nicht feststellen.

Eine weitere für die Hypophysenextrakte charakteristische Wirkung ist die Steigerung der Diurese, welche nach *Magnus* und *Schäfer* nach intravenöser Injektion eintritt und bei wiederholter Zufuhr längere Zeit anhält. Sie steht in Übereinstimmung mit der onkometrisch

nachgewiesenen Volumsvergrößerung der Niere. *Schäfer* und *Herring* stellten dann fest, daß die diuretisch wirkende Substanz im Hinterlappen der Hypophyse enthalten, dialysierbar, unlöslich in Alkohol und Äther ist und durch Kochen nicht zerstört wird, während Extrakte aus dem Vorderlappen unwirksam sind. Die diureseanregende Wirkung der Hypophysenextrakte tritt auch bei subkutaner oder intraperitonealer Zufuhr in Erscheinung.

Nach *Borchardt* tritt nach subkutaner Hypophysenextraktinjektion beim Kaninchen Hyperglykämie und Glykosurie ein.

In bezug auf die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysenextrakte zeigte *Schiff* am Menschen (in einem Fall von Akromegalie und in einem zweiten von Paralysis agitans), daß eine Vermehrung der ausgeschiedenen Phosphormenge eintritt, welche er auf den Zerfall von phosphorreichen Organen, wie das Nervensystem und die Knochen, bezog. *Moraczewski* fand in einem Fall von Akromegalie eine Retention von Ca und $P_2 O_5$; durch Fütterung mit Hypophysentabletten wurde die Ca-, Mg- und $P_2 O_5$-Ausscheidung herabgesetzt.

Bei gesunden Menschen hat die Fütterung mit Hypophysentabletten eine Steigerung des Gaswechsels zur Folge, bei Akromegalen wird der Stoffwechsel nur unwesentlich erhöht *(Magnus-Levy, Salomon)*.

Die Stoffwechselversuche an Tieren ergaben bisher keine eindeutigen Resultate. Während nach *Oswald* die Fütterung mit Hypophysensubstanzen beim Hunde ohne Einfluß auf die Stickstoff- und Phosphorausscheidung ist, erhielten *Thompson* und *Johnson* Vermehrung der N-, Harnstoff- und Phosphorausscheidung im Harn mit Abnahme des Körpergewichtes. *Malcolm* verfütterte den glandulären und nervösen Anteil der Hypophyse gesondert und beobachtete bei der Verabreichung des Vorderlappens P-Retention, bei Verabreichung des Hinterlappens P-Verlust. Die Ausscheidung des Ca, Mg und N wurde durch frische Drüsen vermehrt, durch getrocknete eher vermindert.

Nach *Falta, Bolaffio* und *Tedesko* ist der Einfluß des Pituitrins auf den Salzstoffwechsel der gleiche, wie der der Schilddrüsenstoffe. Sie fanden bei hungernden Hunden einen Anstieg des Quotienten $N:P_2 O_5$ im Harne und gleichzeitige Vermehrung der Phosphorausscheidung durch den Kot. Das in vermehrter Menge zur Ausscheidung gelangende Kalzium reißt einen Teil des Phosphors mit sich in den Darm. Auch das Verhältnis der Alkalien zum Stickstoff steigt im Harne nach Zufuhr von Pituitrin ebenso an, wie nach Schilddrüsenstoffen. Schilddrüse und Hypophyse steigern also ganz allgemein den Salzstoffwechsel und leiten dabei den Überschuß zum größten Teile durch den Darm ab.

Falta und seine Mitarbeiter erhielten nach Injektion von Pituitrinum infundibulare bei im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Hunden eine ausgesprochene Steigerung des Eiweißumsatzes, gleichgültig ob die Tiere mit Fleisch allein oder mit Milch und Weißbrot ernährt wurden.

In bezug auf den Purinstoffwechsel zeigte sich eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung unter gleichzeitiger Verminderung des Allantoinstickstoffes. Es handelt sich hier wahrscheinlich um eine Wirkung der gesteigerten Diurese, durch welche mehr Harnsäure der Oxydation zu Allantoin entzogen wird.

Ein ausgesprochener Einfluß der Substanz auf den Kohlehydratstoffwechsel konnte nicht beobachtet werden. Der Zuckergehalt des Blutes war nicht erhöht, doch reagierten mit Pituitrin vorbehandelte Hunde auf Adrenalin mit auffallend großen Zuckerausscheidungen.

Es ist von Interesse, daß *Delille* durch Hypophysininjektionen, welche durch 14 Monate fortgesetzt wurden, an 4 Kaninchen eine beträchtliche Fettansammlung erzeugen konnte.

Die vorliegenden Angaben über die Beeinflussung des Knochenwachstums durch Injektion von Hypophysenextrakten sind noch nicht hinreichend, um in dieser Richtung etwas Definitives auszusagen. *Caselli* konnte bei jungen Hunden und Kaninchen durch Glyzerinextrakte der Hypophyse keine Beeinflussung des Wachstums erzielen, während *Cerletti* nach subkutaner oder intraperitonealer Injektion solcher Extrakte ein Zurückbleiben im Körpergewicht und in der Knochenentwicklung, vor allem eine Verkürzung der langen Röhrenknochen gegenüber Kontrolltieren beobachtete. Mit Rücksicht darauf, daß hier große Mengen des keineswegs indifferenten Extraktes in Verwendung kamen, sind diese Versuche nicht als beweiskräftig anzusehen.

Reizversuche an der Hypophyse.

E. v. Cyon studierte die Veränderungen, welche bei der mechanischen und elektrischen Reizung des Hirnanhanges im Zirkulationsapparate wahrzunehmen sind. Diese Versuche in Zusammenhang mit den Wirkungen der Hypophysenextrakte bildeten die Grundlagen seiner Theorie über die Verrichtung der Hypophyse. *v. Cyon* betrachtet die Hypophyse und die Schilddrüse als Schutzorgane für das Gehirn, welche bestimmt sind, einer schädlichen Blutfülle des Gehirns zweckmäßig entgegen zu wirken. Die Hypophyse wirkt im Verein mit der Schilddrüse regulatorisch auf die intrakranielle Zirkulation und auf die Druckverhältnisse in der Schädelhöhle. Diese Regulierung ist gewissermaßen eine automatische, indem jede Druckerhöhung im Innern der Schädelkapsel die Hypophyse auf mechanische Weise erregt, diese Erregung dann reflektorisch auf das Vaguszentrum übertragen wird, wodurch eine Verlangsamung und Verstärkung der Herzschläge hervorgerufen und zugleich auf dem Wege der in den Vagusbahnen verlaufenden vasodilatierenden Nerven eine Erweiterung der Schilddrüsengefäße und die Ableitung überschüssiger Blutmengen vom Gehirn herbeigeführt wird. Die intrakranielle Druckerhöhung hat auch eine vermehrte Abgabe der wirksamen Substanz aus der Hypophyse zur Folge, und so kommt auch auf chemischem Wege eine Vaguserregung und gleichzeitige Drucksteigerung zustande. Die Autoregulation des intrakraniellen Druckes mit Hilfe der Hypophyse sollte also einerseits durch die Erregung der Vagi und andrerseits durch die Steigerung des arteriellen Blutdruckes infolge der Kontraktion der peripheren Arterien erfolgen.

Was zunächst den letzteren Punkt anbelangt, so meinte *v. Cyon*, daß die Folgen einer Gefäßkontraktion für die Zirkulation in der Schädelhöhle in einer Verminderung der durch das Gehirn fließenden Blutmenge bestünden. Dem gegenüber kann aber hervorgehoben werden *(Biedl* und *Reiner)*, daß nach allen vorliegenden Erfahrungen alle jene Vorgänge, welche eine Kontraktion der Gefäße des großen Kreislaufes, also einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes hervorrufen, den Blutgehalt der Schädelhöhle vergrößern. Je höher der arterielle Druck, um so reichlicher ist die Blutdurchströmung des Gehirns, und die Durchflußmenge kann unter diesen Umständen bis zu einer mehrfachen der normalen anwachsen. Auf diesem Wege kann also eine temporäre Anämie des Gehirns nicht hervorgerufen werden und die Hypophyse könnte mit Hilfe ihrer blutdrucksteigernden

Substanz nicht die von *v. Cyon* erwartete, sondern müßte im Gegenteil eine ganz konträre Wirkung auf den Kreislauf im Schädelinnern ausüben.

In bezug auf den anderen Punkt, die Erregung der Vaguszentren, liegen die Verhältnisse wie folgt: Die von *v. Cyon* behauptete und als Hauptstütze seiner Theorie zu betrachtende Gefäßerweiterung in der Thyreoidea als Folge der Vaguserregung konnte *Lusenna* nicht bestätigen, vielmehr zeigen, daß die Vasodilatatoren der Schilddrüse nicht im Vagus, sondern im Sympathicus verlaufen. Daß aber jede Druckerhöhung in der Schädelhöhle eine Erregung der Vaguszentren und auf diese Weise eine Verlangsamung und Verstärkung der Pulsschläge herbeigeführt, kann allerdings nicht bestritten werden. Die Frage ist nur, ob dieses sog. Vagusphänomen bei hohem Blutdruck unter Vermittlung der Hypophyse zustande kommt. Zum Beweise dieser Annahme führt *v.Cyon* an, daß 1. die mechanische oder elektrische Reizung der Hypophyse in der Blutdruckkurve dieselben Veränderungen hervorruft, wie sie einer plötzlichen Kompression der Aorta folgen, nämlich Drucksteigerung, Verlangsamung und Verstärkung der Herzschläge, sog. Vagus- oder Aktionspulse, und, daß 2. dieses die Aortakompression begleitende Vagusphänomen ausbleibt, wenn die Hypophyse vorher zerstört ist. Nach Zerstörung der Hypophyse können weder durch Aortakompression, noch durch reflektorische Erregung der Aorta (von der Nasenschleimhaut oder vom Trigeminus aus) Vaguspulse, sondern stets nur eine Pulsbeschleunigung hervorgerufen werden. Nach *v. Cyon* unterliegt es keinem Zweifel, daß die Erregungen der Vagi bei gesteigertem Druck in der Schädelhöhle auf dem Umwege der Hypophyse geschehen, d. h. daß der Druck direkt dieses Organ erregt und die Reizung der Vagi erst auf reflektorischem Wege von der erregten Hypophyse erzeugt wird.

Diese Angaben von *v. Cyon* konnten aber einer exakten Nachprüfung nicht standhalten, denn keiner der späteren Untersucher (*Biedl* und *Reiner*, *Caselli*, *Pirrone*, *Lo Monaco* und *van Rhynberk*, *Livon*, *Gaglio*) konnten sie bestätigen. Es ruft zwar insbesondere die elektrische Reizung der Hypophyse zuweilen eine Drucksteigerung und Veränderung der Pulsfrequenz nebst Veränderungen der Respiration hervor, doch sind dieselben Erscheinungen in der gleichen Weise von den meisten Stellen der Hirnrinde und auch vom Hirnstamme auszulösen. Nach *Livon* ist die Hypophyse selbst sogar unerregbar und die eintretenden Veränderungen sind auf Stromschleifen auf die benachbarten Gehirnteile zu beziehen.

Die Zerstörung der Hypophyse bedingt aber keine Veränderungen im Blutdruck und in der Pulsfrequenz und nach dieser Operation bleibt das Vagusphänomen bei hohem Blutdruck in unveränderter Weise erhalten (*Biedl* und *Reiner*).

Die Theorie einer mechanischen Funktion der Hypophyse ist wohl als erledigt anzusehen, denn selbst der einzige Autor, welcher die von *v. Cyon* bei der Hypophysenreizung beschriebenen Phänomene bestätigt fand, *F. Masay* glaubt, daß bei der Reizung der Hypophyse das Sekret des Organes in vermehrter Menge in die Blutbahn gelangt und durch seine Einwirkung auf die Gefäßmuskulatur eine Drucksteigerung hervorruft.

Bei dem heutigen Stande der Kenntnisse ist nur die Schlußfolgerung zulässig, daß, wenn die Hypophyse einen Einfluß auf die Zirkulation ausübt, dieser unter Vermittlung eines chemischen Hormons erfolgt und als Wirkung der inneren Sekretion des Organes zu betrachten ist.

Hypophysenerkrankungen beim Menschen.

Von jenen Krankheitsbildern, welche bei pathologischen Veränderungen der Hypophyse zur Beobachtung gelangen und zweifellos von diesem Organ pathogenetisch abhängig sind, steht die von *P. Marie* beschriebene **Akromegalie** in erster Reihe. Die Krankheit befällt ohne bekannte Veranlassung gewöhnlich Individuen, welche bereits den Abschluß ihres Körperwachstums erreicht haben. Die ersten Erscheinungen betreffen das Nervensystem und äußern sich in einer Mattigkeit und Muskelschmerzen, in zunehmender Apathie und Schläfrigkeit, eventuell in Kopfschmerzen. Sehr frühzeitig treten Störungen in der Sexualtätigkeit auf, welche sich bei Frauen in dem Aufhören der Menstruation und bei Männern in dem Versagen der Potenz manifestieren. Die ersten pathognomischen Symptome zeigen sich in Veränderungen der äußeren Erscheinung des Patienten. Es tritt eine Entstellung der Gesichtszüge ein, welche zunächst durch ein unförmiges Wachstum der Weichteile, dann aber auch durch Vergrößerung der Gesichtsknochen hervorgerufen ist. In vollentwickelten Fällen ist das ganze Gesicht vergrößert, die Augenbrauen stark vorgewölbt, die Augenlider verdickt, die Nase mächtig vergrößert, die Lippen gewulstet, die Jochbögen und der Unterkiefer stark vorspringend. Das eigentümliche Aussehen der Akromegalen wird auch durch die Vergrößerung der Weichteile der Mundhöhle, vor allem der Zunge hervorgerufen, welche ein Schließen des Mundes kaum möglich macht.

Zu gleicher Zeit oder etwas später entwickeln sich auch allmählich zunehmende Verunstaltungen der Extremitäten. Die Füße und Hände werden plump, größer und breiter, während die langen Röhrenknochen nahezu unverändert bleiben. Die Vergrößerung der Extremitätenenden wird zum Teil durch eine Verdickung der Haut, beziehungsweise des Unterhautgewebes, zum anderen Teile durch ein besonderes Wachstum der Knochen an den Endphalangen der Finger und Zehen hervorgerufen.

Die klinischen Erscheinungen der Akromegalie werden zumeist, wenn auch nicht immer, durch Symptome vermehrt, welche auf das Vorhandensein eines zerebralen Tumors hinweisen. Zu diesen gehören: Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Abnahme der Intelligenz und Somnolenz. Weitere Symptome gestatten dann eine nähere Lokalisation der Geschwulst und weisen auf eine Beteiligung der Hypophyse hin. Von diesen Symptomen stehen die Sehstörungen in erster Reihe, zunächst eine bitemporale Hemianopsie, dann zunehmende Amblyopie und Amaurose. Der Augenhintergrund ist anfangs normal, später entwickelt sich eine primäre Opticusatrophie, seltener Stauungspapille. Exophthalmus ist ein kein seltenes Vorkommnis, doch ist es bemerkenswert, daß das Hervortreten der Bulbi ebenso wie die Sehstörungen periodischen Schwankungen unterliegen, welche offenbar in Volumsschwankungen der Geschwulst ihre Ursache haben. Im Gebiete der anderen Hirnnerven sind zuweilen auch Lähmungserscheinungen zu beobachten. Bei der Diagnose des Hypophysentumors hat in neuester Zelt die radiologische Untersuchung eine besondere Bedeutung gewonnen. Am Röntgenbilde zeigt sich eine Vertiefung des Bodens der Sattelgrube, die verdünnt erscheint; die Sattellehne wird usuriert und erscheint verlängert. Bei extrasellar entstandenen Hypophysengangtumoren ist die Sattelgrube abgeflacht und ihr Eingang erweitert. Bei weiterem

Wachstum der Geschwulst kann auch der Boden der Sella turcica destruiert werden *(Schüller)*.

Von sonstigen klinischen Symptomen wäre vor allem das relativ häufige Vorkommen einer Glykosurie hervorzuheben. Die Häufigkeit des akromegalischen Diabetes beträgt nach den vorliegenden Angaben 10 bis 35·5% und darüber. Die Intensität und der Verlauf der Glykosurie sind großen Schwankungen unterworfen.

Die übrigen Stoffwechselveränderungen bei der Akromegalie sind nicht typisch. Den Gesamtumsatz fand man bei einigen Kranken gesteigert *(Magnus-Levy)*, in anderen Fällen unverändert *(Salomon)*. Von mehreren Autoren ist eine Stickstoffretention festgestellt und mit dem Wachstum der Gewebe in Verbindung gebracht worden. In bezug auf den Salzstoffwechsel wurde von mehreren Seiten *(Moraczewski, Edsal* und *Müller, Parhon)* eine Retention von P, Ca und Cl konstatiert. *Franchini* fand eine Retention von N, CaO und MgO, zugleich aber eine Abgabe von P und Cl. Die Beurteilung der Stoffwechselveränderungen bei der Akromegalie begegnet auch deswegen großen Schwierigkeiten, weil die Erkrankung nicht selten mit myxödemartigen Symptomen *(Pineles)* verbunden ist. *Magnus-Levy* weist andrerseits darauf hin, daß im Stoffwechsel auch Analogien mit dem Morbus Basedowii bestehen, so das häufige Auftreten von Schweißen, die für manche Fälle nachgewiesene Steigerung der Verbrennungen und die leichtere oder schwerere Glykosurie.

Der Verlauf der Krankheit ist zumeist ein chronischer, auf mehrere Jahre sich erstreckend. Es kommen allerdings Fälle vor, in welchen durch das rapide Wachstum des Tumors der Hypophyse der Tod unter allgemeinen Hirndruckerscheinungen nach kürzerer Zeit eintritt. Häufig erliegen die Kranken auch interkurrenten Affektionen. Im typischen Verlaufe der Akromegalie entwickelt sich nach Jahren eine zunehmende Abmagerung und Kachexie, welche zum Tode führt.

Von den pathologisch-anatomischen Befunden bei der Akromegalie stehen seit den ersten Angaben von *Marie* und *Marinesco* die Veränderungen der Hypophyse im Vordergrunde. Bevor wir diese im Zusammenhang mit der Pathogenese näher erörtern, mögen zunächst die Sektionsbefunde in den übrigen Organen und Geweben kurz erwähnt werden. Die Massenvermehrung der Weichteile wird durch eine Verdickung der Epidermis, Hypertrophie und Vergrößerung der Hautpapillen, starke Infiltration und Bindegewebswucherung in der Subcutis erzeugt. Die Bindegewebswucherung erstreckt sich aber auch auf die tieferliegenden Weichteile und in die Interstitien der Muskelfasern, welche ihrerseits durch eine Verbreiterung und Proliferation der Kerne, späterhin unter degenerativen Erscheinungen am Prozesse teilnehmen. Die Vergrößerung, welche man an den Schleimhäuten, vor allem an der Zunge bemerkt, ist durch eine Hyperplasie der Schleimhaut, Wucherungen der Papillen und Bindegewebsvermehrung bedingt. An der Massenzunahme können sich auch zuweilen die Eingeweide beteiligen. Eine Thymushyperplasie ist kein seltener Befund. Die Thyreoidea kann strumös entartet oder stark atrophisch sein.

Die Knochenveränderungen bei der Akromegalie sind keineswegs so starke, wie es nach den klinischen Erscheinungen angenommen werden könnte. An den Extremitätenknochen sieht man wohl Verbreiterungen

und Vergrößerungen der Endphalangen, doch in erster Linie Exostosen, unregelmäßige Porosen der Rindenschichte, Knochenauswüchse an den Gelenkenden, Veränderungen, welche als sekundäre Folgen der Weichteilzunahme zu betrachten sind. Die Clavicula zeigt meist eine beträchtliche Massenzunahme. Am knöchernen Schädel sind abgesehen von den Veränderungen am Keilbein frühzeitiges Verstreichen der Nähte, Exostosen, insbesondere an den Muskelansätzen, eine Erweiterung der pneumatischen Räume, Massenzunahme der Arcus superciliares, der Jochbögen und der Unterkiefer zu konstatieren. Die histologische Untersuchung der Knochen ergibt, daß es sich nicht um spezifische Krankheitsprozesse handelt, sondern eine Anlagerung und Resorption der Knochensubstanz in ganz derselben Weise stattfindet, wie bei dem normalen Knochenwachstum. Hervorzuheben wäre endlich noch die häufig anzutreffende Hypoplasie beziehungsweise Degeneration der Keimdrüsen.

Die für die Pathogenese wichtigste Frage ist das Verhalten der Hypophyse bei der Akromegalie. *Marie* und *Marinesco* fanden konstant Veränderungen an der Hypophyse, Vergrößerungen des Volumens mit hyperplastischer Wucherung und sekundärer Bindegewebssklerose, sowie verschiedene Neoplasmen. Das überaus häufige, nahezu konstante Vorkommen von Hypophysenveränderungen ist auch von den meisten der späteren Forscher hervorgehoben worden. *Hutchinson* fand 44mal von 48 Fällen, *Modena* 65mal von 70 Fällen Volumsvergrößerungen der Hypophyse. Der Hypophysentumor ist in einer Reihe von Fällen der Ausdruck hypertrophisch-hyperplastischer Prozesse im Organ. Nach *Benda* handelt es sich hierbei um eine Vermehrung der Drüsenepithelien des Vorderlappens, in erster Reihe der chromophilen, beziehungsweise eosinophilen Zellen. Die Hyperplasie kann sich bis zur Bildung von adenomatösen Strumen erstrecken. In der großen Mehrzahl der Fälle sind es echte Geschwülste der Hypophyse, welche bei der Akromegalie angetroffen werden, Adenome, Adenokarzinome und Sarkome, seltener Teratome und teratoide Geschwülste. Jene Akromegaliefälle, in welchen kein Hypophysentumor vorgefunden wurde (nach der kritischen Sichtung von *Cagnetto* liegen nur 6 Beobachtungen dieser Art vor), dürften vielleicht darin ihre Erklärung finden, daß die Neubildung die außerhalb der Sella turcica gelegene Hypophysis pharyngea betraf und dadurch den früheren Untersuchern entgangen war. Die Veränderungen der Hypophyse können als konstanter Sektionsbefund der Akromegalie gelten.

Man kann im Hypophysentumor nicht mehr einen unwichtigen Nebenbefund oder ein der Splanchnomegalie koordiniertes Symptom ohne ursächliche Bedeutung erblicken, sondern muß die fundamentale pathogenetische Bedeutung desselben anerkennen. Die Fälle von Hypophysengeschwülsten ohne Symptome der Akromegalie sind heute, seitdem wir wissen, daß die Erkrankungen dieses Organes auch anderweitige Krankheitsbilder erzeugen können, keineswegs als Beweise gegen den hypophysären Ursprung der Akromegalie anzuführen. So lange wir über die Art der Hypophysenveränderung, welche zur Akromegalie führt, nicht vollkommen unterrichtet sind, erfordern diese sog. negativen Fälle wohl stets eine besondere Beachtung, sind aber für die Pathogenese der Akromegalie eigentlich belanglos.

Die Vorstellungen, welche man sich über den Zusammenhang zwischen Hypophysentumor und Akromegalie gebildet hat, bewegten sich nach

mehreren Richtungen. Die ursprüngliche Ansicht von *Pierre Marie,* welcher sich zunächst eine Reihe von Autoren anschlossen, ging dahin, daß die Akromegalie der Ausdruck der Insuffizienz oder des Fehlens der Hypophysentätigkeit bildet in ähnlicher Weise, wie das Myxödem eine Manifestation der Athyreose darstellt. Diese Annahme stützte sich auf das häufige Vorkommen destruktiver Veränderungen in der Hypophyse. Von großer Beweiskraft für die Auffassung der Akromegalie als eines Zustandes des Hypopituitarismus schien insbesondere die von *Sternberg* beschriebene akute Form der Akromegalie, bei welcher sich das ausgeprägte Krankheitsbild förmlich unter den Augen des Beobachters ausbildet. In allen diesen Fällen fand sich bei der Obduktion ein akut wachsender Tumor, häufig ein Sarkom der Hypophyse vor. Es war allerdings schon *Marie* bekannt, daß die Hypophysenveränderungen oft nur in hyperplastischen Prozessen des Organes bestehen können, welche mit der Annahme einer verminderten Tätigkeit des Organes schwer vereinbar waren. Es ist von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß viel häufiger eine einfache Drüsenhyperplasie und Adenome angetroffen werden, als destruktive und mit Bindegewebswucherung einhergehende Geschwülste. Bei der malignen Form fanden *Hanau* und *Benda* in den Tumoren der Hypophyse, die bei flüchtiger Betrachtung als sarkomatös gelten konnten, Geschwulstzellen, welche von Hypophysenepithelien abstammten, und sie bezeichneten die Tumoren als hyperplastische, maligne Adenome. *Hanau* hat die Vermutung ausgesprochen, daß auch in den anderen, als Sarkom bezeichneten Fällen dieselbe adenomatöse Geschwulstform vorgelegen habe.

Als besonders wichtiger Beweis gegen die Annahme eines Ausfalles der Hypophysentätigkeit wurden die Tierversuche angeführt, aus welchen hervorzugehen schien, daß die Entfernung der Hypophyse bei Tieren keine krankhaften Störungen bedingt. Dieses Argument hat allerdings heute kaum mehr Geltung, nachdem wir wissen, daß die Hypophysenexstirpation auch für das Tier kein belangloser Eingriff ist, sondern eine Reihe von Krankheitssymptomen zur Folge hat. Betrachtet man die letzteren, so kann man in der bei jugendlichen Tieren deutlich in Erscheinung tretenden Wachstumshemmung einen Hinweis dafür erblicken, daß die Hypophyse auf das Knochenwachstum einen Einfluß ausübt. Das gesteigerte Wachstum der akralen Teile ist darnach nicht in dem Sinne einer verminderten Tätigkeit zu deuten, sondern macht viel eher eine gesteigerte Funktion wahrscheinlich. Doch muß die auffällige Tatsache verzeichnet werden, daß die Exstirpation der Hypophyse bei Tieren in einer Richtung die gleichen Folgen hat, wie die Veränderungen des Organes bei der Akromegalie. Beide führen zu einer Entwicklungshemmung, beziehungsweise mangelhafter Tätigkeit der Keimdrüsen.

Eine zweite Hypothese, welche zuerst von *Tamburini* aufgestellt wurde, betrachtet die Akromegalie als das Resultat von zwei pathologischen Prozessen in der Hypophyse. Zunächst tritt eine Hypertrophie des Organes ein, welche zu einer Hyperaktivität führt, die die Erscheinungen des gesteigerten Wachstumes der verschiedenen Körperteile erklärt, in der zweiten Phase folgt dann eine Degeneration und verminderte Hypophysentätigkeit, welche die in den späteren Stadien der Krankheit eintretende Kachexie zur Folge hat. Die Annahme eines Hyperpituitarismus, einer gesteigerten innersekretorischen Tätigkeit der Hypophyse, fand ins-

besondere in dem von *Benda* erhobenen und seither vielfach bestätigten Befunde eine Stütze, daß bei Akromegaliefällen diffuse Hypoplasien und hyperplastische Adenome, sogenannte Strumen der Glandula pituitaria anzutreffen sind, bei welchen neben einer gleichmäßigen Vermehrung der Zellen eine besonders reichliche Zunahme jener eosinophilen Zellen zu sehen ist, in welchen *Benda* die funktionierenden Elemente der Hypophyse erblicken will. Von besonderem Interesse ist hier ein von *Lewis* mitgeteilter Fall von Akromegalie, bei welchem die Hypophyse makroskopisch normal erschien, mikroskopisch aber eine Zunahme der eosinophilen Zellen wahrzunehmen war.

Benda betrachtete die hyperplastische Wucherung der chromophilen Zellen als die Grundlage der gesteigerten Sekretion der Hypophyse und stimmte der Auffassung von *Tamburini* zunächst bei. In einer späteren Arbeit modifizierte er seinen Standpunkt, indem er hervorhob, daß sich die Gliederung in zwei Phasen nicht durchführen lasse, daß vielmehr in der reinsten Form, bei der malignen Akromegalie, die Entwicklung des Hypophysentumors mit den Wachstumserscheinungen und den deletären Einwirkungen auf den Gesamtorganismus unmittelbar verbunden ist. Nachdem er die Wachstumsvorgänge als eine konstante, aber geringfügigere Folgeerscheinung der Akromegalie betrachtet und das Wesen der Erkrankung in einer geschwulstartigen, bindegewebigen Neubildung erblickt, die mit der Elephantiasis und dem Myxödem eine unverkennbare Ähnlichkeit aufweist, schreibt *Benda* die Krankheitserscheinungen der Übereinfuhr eines Sekretes von spezifischer Giftwirkung zu, welches unter normalen Verhältnissen eine noch unbekannte Funktion besitzt, dagegen in Überproduktion eine schwere Schädigung der Körpergewebe bewirkt. Das Sekret der Hypophyse soll durch die zymogenartigen Sekretkörner der chromophilen Zellen dargestellt werden.

Der letzte unbewiesene Satz ermöglichte es, daß *Cagnetto* die hypersekretorische Theorie nach einer näheren Kritik ablehnen konnte. Dieser Autor wies darauf hin, daß es Fälle gibt, in welchen Hypophysenhyperplasien und adenomatöse Strumen mit zahlreichen chromophilen Zellen gefunden werden, aber keine akromegalischen Erscheinungen vorhanden waren. Andrerseits beobachtet man Akromegaliefälle mit Hypophysenadenomen, welche keine chromophilen Zellen enthalten. Demgegenüber wäre aber daran zu erinnern, daß die chromophilen Zellen sicher nicht das einzige sezernierende Element bilden, und daß, wie *Erdheim* und *Stumme* gezeigt haben, bei der Graviditätshypertrophie der Hypophyse die chromophoben Hauptzellen die wichtigste Rolle spielen. Daß in der Schwangerschaft häufig akromegalieähnliche Verdickungen an Nase, Lippen und Händen vorkommen, spricht gleichfalls für die hyperpituitaristische Genese der Akromegalie, allerdings gegen die von *Benda* angenommene besondere Bedeutung der chromophilen Zellen.

Das gesamte vorliegende anatomische Material beweist die ursächliche Bedeutung des Hypophysentumors und in weiterer Folge der gesteigerten innersekretorischen Tätigkeit der Hypophyse bei dem Zustandekommen des Symptomenkomplexes der Akromegalie. Das wichtigste Argument ist, daß alle jene Hypophysentumoren, welche mit Akromegalie verbunden sind, stets aus echtem Hypophysengewebe bestehen.

Der operativen Chirurgie war es vorbehalten, in einer an die Beweiskraft des Experimentes heranreichenden Weise die Abhängigkeit der Akromegalie von der Hypophysenerkrankung zu zeigen und die Theorie der Hypersekretion in entscheidender Weise zu stützen.

Horsley war der erste, welcher bei Akromegaliefällen die Exstirpation des Hypophysentumors empfahl. Diese Operation wurde zum erstenmal 1893 von *Caton* und *Paul* versucht, doch sie gelang nicht. *Horsley* berichtete 1906 über 13 Hypophysenoperationen am Menschen, ohne jedoch etwas Näheres über die Indikationen und die Krankheitssymptome anzugeben. Er wählte den Zugang zur Hypophyse intradural von der mittleren Schädelgrube aus. Die Frage der Operabilität der Hypophysentumoren erörterte dann *Schloffer* und kam zu dem Ergebnisse, daß die extrakranielle nasale Methode die geeignetste sei. Er selbst operierte einen Patienten wegen eines Hypophysentumors zunächst mit günstigem Erfolge, doch ging der Kranke nach $2^1/_2$ Monaten zugrunde. Hypophysenoperationen vollführte dann *v. Eiselsberg* in 3 Fällen, von denen nur einer das Bild der Akromegalie darbot und dieser kam an foudroyanter Sepsis ad exitum. Die weiteren Fälle *v. Eiselsbergs* werden wir noch späterhin besprechen. Auch *Borchardt* berichtete über die Exstirpation eines Hypophysentumors ohne Akromegalie, wo die Operation zu einer Besserung der Kopfschmerzen geführt hat.

Hochenegg gelang es zum erstenmal (1908), bei einer dreißigjährigen Patientin mit typischer Akromegalie den Hypophysentumor auf dem nasalen Wege zu exstirpieren und dabei einen geradezu überraschend schnellen und gründlichen Heilerfolg zu erzielen. Schon 5 Tage nach der Operation konnte außer dem Aufhören der quälenden Kopfschmerzen und Verschwinden der periodischen Sehstörung das Aneinanderrücken der Zähne des Oberkiefers, vom 8. Tage ab eine Verkleinerung der Hände und Füße nachgewiesen werden. Nach 3 Monaten war die Involution der Akra bis auf geringe Reste der Weichteilverdickungen vorgeschritten. Die Menstruation ist wieder regelmäßig aufgetreten. Nach einem halben Jahre war bei der als vollkommen geheilt zu betrachtenden Patientin eine vergrößerte Schilddrüse zu konstatieren. Der exstirpierte Tumor erwies sich bei der histologischen Untersuchung als malignes Adenom und frei von typischen chromophilen Zellen.

Über einen weiteren Fall von teilweiser Heilung von Akromegalie berichtete *Cushing* (1909). Er führte nur die partielle Hypophysektomie des hypertrophen Vorderlappens aus. Die Hirndruckerscheinungen sind nicht vollkommen verschwunden, doch war eine meßbare Verkleinerung der akralen Teile eingetreten.

Einen zweiten, therapeutisch erfolgreich beeinflußten Fall aus der Klinik *Hochenegg* publizierte *A. Exner*. Bei einer 34jährigen Patienten sistierten die Menses vor 7 Jahren und das Sehvermögen nahm konstant ab. Seit 4 Jahren war das Wachstum akraler Teile und seit 3 Jahren abnorme Behaarung wahrzunehmen. Die Symptome der Akromegalie waren typisch ausgebildet, als die Exstirpation eines walnußgroßen Tumors der Hypophyse ausgeführt wurde. Nach der Operation haben die früher heftigen Kopfschmerzen aufgehört, die Haut der Hände und Füße ist dünner geworden, der Umfang der Finger hat abgenommen, die borstigen Schnurrbarthaare sind ausgefallen, die Zähne rückten näher aneinander, die

Zunge wurde kleiner. Auch in diesem Falle entwickelte sich ein deutlich palpabler Mittellappen der Schilddrüse. Der entfernte Tumor war auch hier, wie im ersten Falle, ein malignes Hypophysenadenom *(Wurmbrand).*

Die therapeutischen Erfolge der Hypophysenexstirpation bei der Akromegalie können als letztes, abschließendes Glied in der Beweiskette jener Theorie betrachtet werden, welche das Wesen der Akromegalie in einer Hypersekretion der Hypophyse erblickt. Es dürfte demnach auch selbstverständlich erscheinen, daß die unter der Voraussetzung einer herabgesetzten Tätigkeit des Organes versuchte Organotherapie mit Hypophysensubstanz in bezug auf die spezifisch akromegalischen Erscheinungen stets erfolglos blieb. Soweit in seltenen Fällen von therapeutischen Effekten berichtet wurde, bezogen sich dieselben zumeist nur auf die subjektiven Symptome, insbesondere auf das Aufhören der Kopfschmerzen, niemals aber auf die Wachstumsstörungen.

Bei der Auffassung der Akromegalie als Hyperpituitarismus bleibt anscheinend die Frage noch unbeantwortet, warum bei maligner Degeneration des Hypophysentumors, wo nach dem histologischen Bilde eine Verminderung der sezernierenden Elemente angenommen werden kann, keine Spontanheilungen eintreten. Doch erscheint diese Tatsache keineswegs unverständlich, wenn man bedenkt, daß die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit der Bauelemente große Schwierigkeiten darbietet, und daß es auch in Analogie mit anderweitigen Erfahrungen durchaus möglich ist, daß ein malignes Tumorgewebe die spezifische Funktion in unverändertem oder sogar verstärktem Ausmaße vollführt. Daß in vielen Fällen von Akromegalie nach erreichtem Höhepunkte ein Stillstand der Wachstumsanomalie, manchmal sogar ein Rückgang und späterhin eine Kachexie mit regressiven Ernährungsstörungen eintritt, ist kein allzuseltenes Vorkommnis, das ja die Grundlage der Hypothese von *Tamburini* bildete. Endlich wäre noch darauf hinzuweisen, daß mit der Übertätigkeit der Hypophyse Veränderungen in anderen innersekretorischen Organen verknüpft sind, deren Einfluß auf den Gesamtorganismus in abgeändertem Sinne fortbestehen kann, wenn auch der auslösende Faktor, die Hypophysenhyperplasie, zum Stillstand gekommen oder einer regressiven Veränderung gewichen ist.

Die letzterwähnte Möglichkeit führt uns zu der Frage nach dem Primum movens bei der Akromegalie. Wenn es nach dem Vorangegangenen wohl keinem Zweifel unterliegen dürfte, daß die Hypophyse im Mittelpunkte der Pathogenese der Akromegalie steht, und die verstärkte innersekretorische Tätigkeit dieses Organes das Wesen der Erkrankung bildet, so bleibt noch die Frage übrig, ob wir die Erkrankung der Hypophyse als primäre betrachten oder in ihr nur eine Folgeerscheinung anderweitiger Organaffektionen erblicken sollen. Die letztere Annahme ist zulässig, nachdem es durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt ist, daß zwischen der Hypophyse und anderen innersekretorischen Organen physiologische Wechselbeziehungen bestehen, und bei Erkrankungen derselben wesentliche Veränderungen der Hypophyse vorkommen. Die hier in Betracht kommenden Organe sind die Schilddrüse, die Thymus, die Nebenniere und vor allem die Keimdrüsen.

Die Beziehungen der Schilddrüse zur Hypophyse haben wir bereits besprochen. Seit *Rogowitsch* zum erstenmal gezeigt hat, daß nach der Thyreoidektomie eine Hypertrophie der Hypophyse eintritt, ist dieser

Befund von allen nachfolgenden Autoren bestätigt worden. Auch die menschliche Pathologie berichtete beim Myxödem und den verwandten Zuständen der Hypothyreosis über Volumsvergrößerungen und krankhafte Veränderungen der Hypophyse. Über das Verhalten der Schilddrüse nach Hypophysektomie bei Tieren, liegt bisher nur die Angabe von *Caselli* vor, daß die Thyreoidea nach dieser Operation hypertrophiert. In beiden günstig verlaufenen Fällen von Hypophysenexstirpationen der Klinik *Hochenegg* wird die Volumszunahme der Schilddrüse vermerkt. Vom klinischen Standpunkte hob *Pineles* die Verwandtschaft der Akromegalie zum Myxödem hervor, die sich nicht nur in dem relativ häufigen Zusammentreffen beider Krankheiten, sondern auch in der Gleichartigkeit mancher Symptome und in dem Vorkommen pathologischer Veränderungen in der Schilddrüse bei der Akromegalie manifestiert. In mancher Richtung ähnelt die Akromegalie allerdings dem Morbus Basedowii und zuweilen findet man eine Vergrößerung der Thyreoidea, so daß *Lancereaux* die Ansicht vertrat, daß es sich bei der Akromegalie um eine durch die vergrößerte Schilddrüse bedingte Wachstumsanregung handelt, we'che durch die Hypophyse modifiziert und in gewissem Sinne beschränkt wird. Die Bedeutung der Thyreoidea bei der Akromegalie ist heute wenigstens noch ziemlich schwer zu präzisieren. Die Hypothyreosis führt wohl zu einer Volumsvergrößerung der Hypophyse, doch kann sie kaum als primäre Ursache der letzteren angesehen werden. Es könnte ebensogut der Hyperpituitarismus eine Funktionsverminderung und konsekutive Atrophie der Schilddrüse zur Folge haben. Die Wechselbeziehungen zwischen beiden Organen sind eben gegenseitige, was sich bereits heute aus den Erfahrungen beim Menschen ableiten läßt und auf experimentellem Wege noch weiter erhärtet werden muß.

Die Thymuspersistenz ist bei der Akromegalie keineswegs selten, doch dürfte ihr mit Rücksicht auf die Inkonstanz des Befundes die ihr von *Klebs* zugeschriebene ursächliche Bedeutung nicht zukommen.

Die Beziehungen der Nebennieren zur Hypophyse beziehungsweise zur Akromegalie sind bisher noch nicht genügend erforscht. Nach der Exstirpation der Nebenniere sah *Alquier* beim Hunde nur mäßige Anzeichen einer Hypophysenhyperplasie. *Boinet* bei Ratten ausnahmsweise eine Hypertrophie der Hypophyse, während *Marenghi* angibt, daß bei Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen eine ausgesprochene Hypertrophie nachzuweisen ist. Auch bei Erkrankungen der Nebennieren des Menschen werden Zeichen von hyperplastischen Veränderungen in der Hypophyse beschrieben *(Thaon, Delille)*. Andrerseits fand man bei der Akromegalie Adenome und zystisch degenerierte Nebennieren. *Delille* weist auf das häufige Vorkommen der Hypertrophie der Nebennieren hin und zeigt in Gemeinschaft mit *Rénon*, daß nach wiederholter intraperitonealer Injektion von Hypophysenextrakt eine Hyperplasie der Nebenniere zustande kommt.

Am genauesten bekannt sind die Beziehungen der Hypophyse zu den Keimdrüsen, doch ist die pathogenetische Rolle der letzteren bei der Akromegalie noch nicht in definitivem Sinne entschieden. Bei der Akromegalie gehören Veränderungen der Geschlechtsorgane, bei Frauen insbesondere die Cessatio mensium, zu den Frühsymptomen der Krankheit. Im weiteren Verlaufe tritt das Erlöschen der Libido sexualis, der Zeugungs- beziehungsweise Konzeptionsfähigkeit und eine Atrophie der Keimdrüsen ein. *Tandler* und *Gross* beschrieben genauer die Veränderungen an den

Keimdrüsen bei der Akromegalie. Nicht selten beobachtet man eine Verwischung der sekundären Sexualcharaktere und sogar ein teilweises Umschlagen in den heterosexuellen Typus. Den Veränderungen der Keimdrüsen haben manche Autoren *(Freund, Verstraeten, Campell, Breton* und *Michaud)* eine ursächliche Bedeutung bei dem Zustandekommen der Akromegalie zugeschrieben. Eine solche Annahme lag nahe, nachdem der Einfluß der Keimdrüsen auf das Körperwachstum längst bekannt war.

Inzwischen sind eine Reihe von physiologischen, pathologischen und experimentellen Tatsachen bekannt geworden, welche den Einfluß der Keimdrüsen auf die Hypophyse erwiesen. *Comte* und nach ihm eine Reihe von anderen Autoren *(Launois* und *Mulon, Guerrini, Morandi, Cagnetto, Thaon)* fanden, daß in der Gravidität die Hypophyse sich regelmäßig vergrößert und während der Laktation wieder auf die Norm zurückkehrt. Diese Veränderungen wurden im Sinne einer Funktionssteigerung während der Gravidität gedeutet, doch haben erst die Untersuchungen von *Erdheim* und *Stumme* die Graviditätshypertrophie der Hypophyse mit Evidenz erwiesen und die dabei sich vollziehenden Veränderungen des Organes genauest festgestellt. Durch die bedeutungsvolle Arbeit von *Fichera* ist dann gezeigt worden, daß die Hypophysenveränderungen während der Gravidität auf einer herabgesetzten Tätigkeit des Ovariums beruhen dürften. Denn er fand eine der Schwangerschaftshypertrophie völlig analoge Hyperplasie und Hypertrophie der Hypophyse nach der Kastration von weiblichen und männlichen Versuchstieren. Bei Kapaunen und Ochsen, ebenso bei kastrierten weiblichen Tieren war das Gewicht der Hypophyse doppelt so groß, wie bei den normalen, nicht kastrierten Kontrolltieren und durch Zufuhr der Extrakte von Keimdrüsen gelang es, die Hypophysenhypertrophie zu verhindern beziehungsweise einzuschränken. *Tandler* und *Gross* haben dann am lebenden Kastraten radiographisch und am skelettierten Schädel anatomisch eine Vergrößerung der Sella turcica nachgewiesen. *Rössle* konstatierte in 3 Fällen, in denen Hoden beziehungsweise Ovarien mehrere Jahre vor dem Tode entfernt worden sind, nicht unbedeutende Vergrößerungen der Hypophyse, sowie in einem Falle schon 4 Tage nach der Uterusexstirpation eine beträchtliche Schwellung der Hypophyse. Die Hypophysenhypertrophie bei Aplasie des Genitales und nach der Kastration kann auch nach den Untersuchungen von *Jutaka-Kon* als feststehend betrachtet werden.

Wenn man unter diesem Gesichtspunkte das exzessive Wachstum bei der Akromegalie betrachtet, so erscheint es verständlich, daß von mancher Seite wieder die Vermutung ausgesprochen wird, daß die Störung der innersekretorischen Tätigkeit der Keimdrüsen das primäre Moment sei, welches dann sekundär zu Wucherungen in der Hypophyse führt, die nun ihrerseits die akromegalen Veränderungen veranlassen. *Stumme* erblickt in der Anomalie der innersekretorischen Tätigkeit der Keimdrüse jene primäre Stoffwechselstörung, welche bei der angeborenen Disposition der Hypophyse zu einer Tumorbildung des Organes führt. Es kann nicht geleugnet werden, daß vieles in dem Bilde der Akromegalie für eine primäre Affektion der Keimdrüsen spricht. In diesem Sinne wäre auch die Angabe zu verwerten, daß vielfach Symptome der Chlorose, einer Erkrankung, welche mit der Genitalsphäre in Beziehung gebracht wird, der Entwicklung der Akromegalie und des Hypophysentumors vorangehen. Andrerseits wird von guten Beobachtern betont, daß die Veränderungen

in der Genitalsphäre häufig erst im weiteren Verlaufe der Akromegalie in Erscheinung treten.

Bei dem gegenwärtigen Stande der Kenntnisse ist es wohl kaum möglich, die primäre Ursache der Hypophysenveränderung, welche die Akromegalie zur Folge hat, mit Sicherheit anzugeben. Vielleicht liegt auch dieser Affektion keine einheitliche Ursache zugrunde. Die Hypophysenhypertrophie könnte einmal primär als Folge der äußerst häufigen Adenombildung in diesem Organ und ein anderes Mal sekundär als Konsequenz einer primären Affektion anderer innersekretorischer Organe, vor allem der Keimdrüsen auftreten. Bei den erwiesenen gegenseitigen Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüse und bei der im Verlauf der Akromegalie immer eintretenden Atrophie der Keimdrüsen darf es als wahrscheinlich angenommen werden, daß der Wegfall der Keimdrüsentätigkeit bei der Erzeugung des Akromegaliebildes und im späteren Verlaufe auch zur Unterhaltung des weiteren Wachstums eine Rolle spielt. Die mannigfachen Wechselbeziehungen der innersekretorischen Organe machen es verständlich, daß bei der hyperpituitären Akromegalie die anderen innersekretorischen Organe ebenso beteiligt sind, wie wir dies bei dem hyperthyreoidealen Morbus Basedowii gesehen haben. In diesem Sinne könnte die Akromegalie in die Gruppe der polyglandulären Erkrankungen eingereiht werden.

Ein zweites Krankheitsbild, bei welchem ein Zusammenhang mit der Hypophyse besteht, ist der **Riesenwuchs** (Gigantismus, Makrosomie). Die Betrachtung des Riesenwuchses als eines pathologischen Zustandes ist einerseits dadurch gerechtfertigt, daß wir in dem abnormen Längenwachstum der Knochen und der Massenzunahme der Organe den Ausdruck einer krankhaften Störung der Wachstumsvorgänge erblicken können und andrerseits in der Tatsache begründet, daß die abnorme Größe fast niemals allein vorkommt, sondern mit Störungen in den Funktionen und der anatomischen Beschaffenheit der verschiedenen Organe verknüpft ist. Nur die Riesen der Märchen sind neben der mächtigen Körpergröße auch durch besonders günstige, das Durchschnittsmaß überragende körperliche und geistige Eigenschaften ausgezeichnet. Die nähere Untersuchung der Riesen unserer Zeit, sowie eine eingehende Prüfung der vorliegenden genaueren Beschreibungen der Riesen aus älteren Zeiten zeigte, daß normale Riesen, also Individuen mit besonderer Körpergröße ohne sonstige Deformitäten und Krankheitszeichen, wie solche noch von *Langer* und später von *Sternberg* angenommen wurden, sicherlich äußerst selten anzutreffen sind. Die Mehrzahl der Riesen sind zweifellos nicht normale Individuen und gehören in das Gebiet der Pathologie.

Launois und *Roy*, welche sich mit dem Studium dieser Abnormität in der eingehendsten Weise beschäftigt haben, geben die folgende Definition: Der Gigantismus ist eine Anomalie des Knochenwachstums, welche zu einer, die mittleren Dimensionen der Rasse übersteigenden Körperlänge führt und zugleich mit charakteristischen, morphologischen und funktionellen Störungen verknüpft ist.

Der Riesenwuchs betrifft viel häufiger Männer als Frauen und beginnt gewöhnlich zur Zeit des Pubertätswachstums, so daß die betreffenden Individuen im Alter von 18—20 Jahren eine Körperlänge von 190 bis 200 *cm* und darüber erreichen, dann aber noch im Alter von 25—30 Jahren,

wenn das Längenwachstum normaler Individuen schon beendet ist, weiter wachsen können.

Es sind in erster Reihe die Extremitäten und vor allem die unteren, welche ein besonderes Wachstum aufweisen, während der Rumpf an demselben nur in geringerem Maße beteiligt ist, und der Schädel im Vergleich zum ganzen Körper geradezu klein erscheint. Das Prävalieren der Unterlänge gegenüber der Oberlänge ist für den typischen Riesenwuchs charakteristisch. Schon in vivo läßt sich radiographisch das Offenbleiben der Epiphysenfugen und eine Hypertrophie der Knochensubstanz der langen Röhrenknochen nachweisen. Die anatomische Untersuchung bestätigt dann diesen Befund und zeigt die Persistenz der Knorpel an der Epiphysen-, Diaphysengrenze, sowie die mangelhafte Verknöcherung der Nähte neben verschiedenen Zeichen der Hyperostose. Die Wirbelsäule weist häufig eine kyphoskoliotische Verkrümmung auf. Besonders bemerkenswert ist aber, daß in den meisten Fällen von Riesenwuchs am Skelett des Gesichtes und der akralen Teile Veränderungen anzutreffen sind, welche für die Akromegalie charakteristisch sind. Vorspringende Jochbögen, starkes Hervortreten der Margines supraciliares, Prognatie des Unterkiefers, Verdickungen der Schädelknochen und Erweiterungen der pneumatischen Höhlen, Vertiefung der Sella turcica sind die gewöhnlichen Merkmale des Gesichtsschädels der Riesen. Hierzu kommen noch häufig der Akromegalie völlig analoge Veränderungen an den Händen und Füßen.

Von den Befunden an den inneren Organen interessiert uns zunächst das Verhalten der Hypophyse. Weist schon die Erweiterung der Sella turcica auf eine Vergrößerung des Organes hin, so konnten *Launois* und *Roy* in 10 zur Sektion gelangten Fällen von Riesenwuchs eine mehr oder minder ausgesprochene Volumszunahme der Hypophyse nachweisen. Zumeist handelte es sich um Hyperplasien des Drüsengewebes und Adenombildungen, seltener um vaskuläre Struma, in einigen Fällen wurden Sarkome und Epitheliome angetroffen.

Das Gehirngewicht war in den meisten Fällen von Riesenwuchs im Verhältnis zum Körpergewicht ein auffallend geringes. Die Angaben über das Verhalten der Schilddrüse sind nicht übereinstimmend. In den meisten Fällen fand man stark vergrößerte Thyreoideae, deren Gewicht das zwei- bis sechsfache einer normalen Schilddrüse aufwies. *Wells* konnte in einem Falle normalen relativen, doch absolut stark vermehrten Jodgehalt nachweisen. Andrerseits wird auch von Riesen berichtet, bei welchen die Schilddrüse normal oder sogar relativ klein war. Eine Thymuspersistenz wird in der Literatur nicht erwähnt.

Die auffallendsten Veränderungen bieten die Keimdrüsen dar. Die Herabsetzung der sexuellen Tätigkeiten, mangelnde Zeugungsfähigkeit beim Manne, Fehlen der Menstruation und der Konzeptionsfähigkeit bei Frauen gehören zu den klinischen Symptomen des Gigantismus. Nur in seltenen Fällen beobachtete man ein vorangehendes Stadium der sexuellen Hyperaktivität *(Buday* und *Jancsó)*. Dementsprechend fanden sich in auffallendem Gegensatze zu der Hyperplasie aller inneren Organe, zur Splanchnomegalie, die Keimdrüsen gewöhnlich atrophisch und mit Zeichen degenerativer Läsionen vor. Auch die Hilfsorgane des Genitales und die Ausführungsgänge (Prostata, Penis, Uterus, Vagina) sind zumeist auffällig mangelhaft entwickelt. Sehr häufig sind auch verschiedene An-

zeichen des infantilen Habitus vorhanden. Geringe geistige Fähigkeiten, geistige Apathie und Trägheit, geringer Tonus und Kraft der Muskulatur, mangelhafte Behaarung des ganzen Körpers, Fehlen der Crines pubis, der Achselhaare und der Bartentwicklung beim Manne, häufig auch eine stärkere Entwicklung des Fettpolsters weisen darauf hin, daß der Organismus auf der kindlichen Stufe seiner Entwicklung verharrt. Die geringe Widerstandsfähigkeit des Organismus der Riesen manifestiert sich auch darin, daß sie zumeist in relativ jugendlichem Alter akzidentellen Erkrankungen erliegen. Nur jene Fälle von Gigantismus, welche in weiterer Folge in eine deutlich ausgesprochene Akromegalie übergehen, geben in bezug auf die Lebensdauer im allgemeinen eine bessere Prognose. Die zur Aufklärung der Anomalie des Stoffwechsels notwendigen Untersuchungen fehlen noch. Bemerkenswert ist das relativ häufige Vorkommen einer Glykosurie, beziehungsweise eines sogar schweren Diabetes.

Die Pathogenese des Riesenwuchses wurde zum erstenmal von *Pierre Marie* bei seinen Studien über die Akromegalie erörtert. Nach diesem Autor ist der echte Riesenwuchs durch eine exzessive Steigerung des normalen Knochenwachstums charakterisiert und von jenen Fällen von symptomatischem Gigantismus scharf zu sondern, in welchen ein abnormes Wachstum einzelner Teile in Erscheinung tritt, wie z. B. bei der Akromegalie, der Elephantiasis oder bei manchen Fällen von hereditärer Syphilis.

Die Identität einer Reihe von Erscheinungen beim Riesenwuchs und bei der Akromegalie, insbesondere die an Knochenpräparaten der Museen konstatierbare Erweiterung der Sella turcica, die Beobachtungen, daß bei Riesen späterhin typische Zeichen der Akromegalie auftraten, sind aber der Ansicht *Maries* gegenüber von verschiedenen Seiten hervorgehoben worden. Auf die verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Akromegalie und Gigantismus gestützt, vertraten *Brissaud* und *Meige* die Anschauung, daß beide Erkrankungen identischen pathologischen Prozessen ihre Entstehung verdanken und voneinander nur in bezug auf den Beginn der pathologischen Störungen differieren. Nach *Brissaud* ist der Gigantismus die Akromegalie der Wachstumsperiode, die Akromegalie der Riesenwuchs nach beendetem Wachstum und der akromegale Gigantismus das Ergebnis eines pathologischen Prozesses, welcher in der Wachstumsperiode beginnt und in die Zeit der vollendeten Wachstumsperiode hinüberreicht.

Durch die eingehenden Studien von *Launois* und *Roy* erhielt diese unitaristische Lehre wesentliche Stützen. Diese Autoren unterschieden zwar zwei Formen des Riesenwuchses, den akromegalen und den infantilen, doch hoben sie hervor, daß die Zahl der ersteren Fälle um so größer wird, je genauer man die Formen studiert, und daß es kaum möglich ist, einen Fall von infantilem Riesenwuchs anzuführen, welcher nicht ein oder das andere Symptom der Akromegalie darbieten würde. Der infantile Riese wird akromegal, wenn er so lange lebt, bis seine Epiphysen verknöchern. Dann hört das Wachstum in die Länge auf, und an Stelle der enchondralen tritt jetzt eine periostale Hyperossifikation auf. *Launois* und *Roy* zeigten an dem von ihnen anatomisch genau untersuchten Riesen Constantin, daß derselbe im Skelett der Extremitäten den Typus des infantilen, am Schädel hingegen den des akromegalen Riesenwuchses darbot. Der Gigantismus ist die Akromegalie jener

Individuen, deren Epiphysenknorpel noch nicht verknöchert sind, gleichgültig in welchem Alter sie stehen. Wenn nicht alle Riesen akromegal sind, so können es mindestens doch alle werden. Gestützt auf die Erfahrungen über die Wachstumsstörungen, welche den pathologischen Alterationen der Hypophyse folgen, stellen diese Autoren den Hirnanhang in den Mittelpunkt der Pathogenese des Riesenwuchses.

Die pathogenetische Bedeutung der Hypophyse für den Riesenwuchs steht zweifellos in erster Reihe. Dies gilt vor allem für alle jene Fälle, in welchen der Gigantismus von vornherein mit Symptomen der Akromegalie verknüpft ist. Beim infantilen Riesenwuchs hingegen kann ein primärer Disgenitalismus als ursächliches Moment nicht außer acht gelassen werden. In diesem Sinne sprechen die Identität der Erscheinungen mit jenen nach der präpuberalen Kastration, die relativ geringen und spät einsetzenden Veränderungen an der Hypophyse, die nach den Versuchen von *Fichera* gleichfalls nur als sekundäre Folgen des Wegfalles der Keimdrüsentätigkeit betrachtet werden können. In der bereits früher hervorgehobenen, besonderen Disposition der Hypophyse zu pathologischen Alterationen könnte es dann begründet sein, daß in diesen Fällen das Wachstum noch weiter anhält und die Individuen Dimensionen erreichen, wie man sie bei Kastraten gewöhnlich nicht findet.

Als ein weiterer Faktor, welcher den Riesenwuchs begünstigt, wäre noch die Schilddrüse in Betracht zu ziehen. Während bei der frühzeitigen Kastration die Schilddrüse gewöhnlich atrophisch gefunden wird, und durch die mangelhafte Schilddrüsentätigkeit eine Wachstumshemmung bedingt ist, fand man die Schilddrüse bei den meisten bisher untersuchten Riesen normal und häufig sogar hypertrophisch, so daß die Möglichkeit besteht, daß dem durch den Wegfall der Keimdrüsen und durch die Hypertrophie der Hypophyse angeregten, schrankenlosen Wachstum von Seite der Schilddrüse kein Hindernis in den Weg gelegt wird.

Die vorliegenden, allerdings noch sehr spärlichen Versuche einer Organotherapie des Gigantismus *(Maisonave, Dor, Hudovernig)* mit Ovarien und Hodenextrakten, welche über günstige Erfolge berichten, sprechen gleichfalls in dem Sinne, daß beim infantilen Riesenwuchs die mangelhafte innersekretorische Tätigkeit der Keimdrüsen den primären genetischen Faktor darstellt. Unter Berücksichtigung der Versuche von *Fichera*, dem es gelang, die an der Hypophyse nach Kastration eintretenden Alterationen durch Zufuhr von Keimdrüsenextrakten einzuschränken, wäre bei dieser Therapie auch eine günstige Beeinflussung der sekundären Hypophysenerkrankung denkbar.

Die bisherigen Studien über die Pathogenese des Riesenwuchses führen zu dem Schluß, daß wir hierbei die Folgen eines Hyperpituitarismus vor uns haben, welcher bei der akromegalen Form die primäre Ursache des abnormen Körperwachstums bildet, bei der infantilen Form wahrscheinlich durch einen primären Disgenitalismus sekundär bedingt ist und weiterhin in Kombination mit diesem im gleichen Sinne wirkt.

Ein anderes Krankheitsbild, welches mit Veränderungen an der Hypophyse verknüpft ist, ist die **hypophysäre Fettsucht** oder **Dystrophia adiposogenitalis** *(Bartels)*. Die erste Beschreibung derselben verdanken wir *A. Fröhlich* (1901). Er fand bei einem Falle, welcher Symptome eines Hypophysentumors darbot, eine rasch sich entwickelnde Fettleibigkeit und

infantilen Charakter der Keimdrüsen und nahm an, daß eine spezifische Wirkung der Hypophyse dieses eigenartige Krankheitsbild verursache. Seither sind nun eine große Anzahl von Beobachtungen dieses Typus *Fröhlich* der Hypophysenaffektionen beschrieben worden.

Das hervorragendste Symptom bildet die Fettsucht, welche sich in Fettablagerungen in einzelnen Gegenden, besonders der Brust und des Bauches, aber auch in einer allgemeinen Zunahme des Fettes äußert und zuweilen überraschende Dimensionen annimmt. Dabei besteht eine auffallende Trockenheit und Herabsetzung der Temperatur der Haut, verminderte Schweißsekretion und trophische Störungen an den Haaren und Nägeln. Das zweite wichtige Symptom ist eine Hypoplasie des Genitales, welche mit den Zeichen der mangelhaften Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere und infantilem Habitus verknüpft sein kann. Die Symptome eines Hirntumors, die auf eine Lokalisation in der Hypophysengegend hinweisen, vervollständigen das Krankheitsbild.

Für die pathogenetische Bedeutung der Hypophyse sprach insbesondere der von *Madelung* beschriebene Fall, in welchem bei einem neunjährigen Mädchen nach einer Schußverletzung, wobei die Kugel in der Sella turcica stecken blieb, das Bild einer generalisierten Fettsucht sich entwickelte. Die hypophysäre Genese der Fettsucht wurde aber von *Erdheim* bestritten, indem er darauf hinwies, daß in einzelnen Fällen die Hypophyse auch mikroskopisch vollkommen intakt gefunden wurde. Er glaubt daher, daß die Ursache der Fettsucht in der Beeinflussung irgend einer, an der Basis cerebri gelegenen Hirnpartie durch einen Tumor gesucht werden müsse, und denkt vor allem an eine Läsion des Infundibulums, wo ein trophisches Zentrum anzunehmen wäre. Nach *Marburg* ist aber in den von *Erdheim* angeführten Beobachtungen ein Beweis für seine Anschauung nicht zu finden, und wenn man sie dennoch gelten läßt und annimmt, daß in diesen Fällen nur das Infundibulum verletzt war, so könnte es sich doch um eine indirekte Schädigung der Hypophyse durch Zerstörung der das Infundibulum passierenden Drüsennerven handeln.

Die Dystrophia adiposogenitalis wurde andrerseits als Folge einer primären Genitalatrophie gedeutet *(Schüller, Tandler* und *Gross).* Bei der Besprechung der innersekretorischen Tätigkeit der Keimdrüsen werden wir den Einfluß dieser Organe auf den Stoffwechsel und insbesondere die als Folgeerscheinung des Ausfalls der Keimdrüsentätigkeit längst bekannte Fettsucht eingehender erörtern. Wenn wir in Betracht ziehen, daß auch bei der hypoplastischen Konstitution neben den Merkmalen des infantilen Habitus eine Hypoplasie des Genitales und zugleich ein auffällig gut entwickeltes Fettpolster angetroffen werden, so wird dadurch die Annahme des Zustandekommens der Adipositas cerebralis als Folgeerscheinung einer mangelhaften Genitalfunktion und sekundärer Veränderungen anderer innersekretorischer Organe nahegelegt. Doch verdient der Umstand Beachtung, daß von 32 Fällen hypophysärer Adipositas nur 12 Genitalatrophie zeigten, und andrerseits im Beginne des Leidens eine genitale Involution nicht immer festzustellen war.

Die primär pathogenetische Bedeutung der Hypophyse für das Zustandekommen des Krankheitsbildes kann aber kaum mehr einem Zweifel unterliegen, seitdem es gelungen ist, bei Tieren nach der Exstirpation gewisser Anteile der Hypophyse, beziehungsweise des ganzen Organes Folge-

erscheinungen anzutreffen, welche eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Typus *Fröhlich* der Hypophysenerkrankungen des Menschen aufweisen. In den Versuchen von *Cushing*, *Aschner* und meinen eigenen zeigte sich nach partieller Hypophysektomie übereinstimmend eine auffällige Zunahme des Fettes und konstant eine Hypoplasie der Keimdrüsen und des ganzen Genitaltraktes. Bei den jungen Tieren von *Aschner* persistierte überdies noch ein infantiler Habitus. Durch diese Ergebnisse ist auch die Art der Funktionsstörung der Hypophyse klargelegt. Wenn die geschilderten Erscheinungen im Tierexperiment die Folgen eines Apituitarismus darstellen, so darf wohl geschlossen werden, daß wir beim Typus *Fröhlich* eine verminderte Hypophysentätigkeit, einen Hypopituitarismus, vor uns haben.

Dieser Annahme scheinen die Erfahrungen zu widersprechen, welche man bei der chirurgischen Behandlung der hypophysären Fettsucht am Menschen gewonnen hat. Einer der ersten von *v. Eiselsberg* erfolgreich operierten Fälle von Hypophysentumoren betraf den von *Fröhlich* beschriebenen Patienten. Hier gingen nach der Operation nicht nur die durch den Tumor bedingten Lokalsymptome zurück, sondern es besserten sich auch jene Erscheinungen allgemeiner Art, welche auf die Hypophyse bezogen werden können. Das Körpergewicht nahm ab, die Fettablagerung wurde geringer, es wuchsen Haare an den Pubes und in den Achselhöhlen, Erektionen traten ein. Nachdem sich der Rückgang der dystrophischen Symptome an die Entfernung der Hypophysengeschwulst anschloß, könnte darin ein wichtiges Gegenargument des Hypopituitarismus erblickt werden. Doch ist auch eine andere Erklärung möglich. Wenn wir annehmen, daß bei dieser Operation nur der Tumor entfernt, das Gewebe der Hypophyse aber nicht weiter lädiert wurde, so wäre es verständlich, daß mit der Entfernung des Tumors die funktionelle Schädigung der Hypophyse selbst behoben wurde, und das Organ seine Funktion nunmehr besser entfalten konnte. Diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn wir vernehmen, daß die Heilung, welche nunmehr fast drei Jahre anhält, in erster Reihe jene Symptome betrifft, welche durch die Geschwulst bedingt waren, während die Allgemeinerscheinungen nach der ersten Besserung keine weitere erkennen ließen. Der Patient zeigt heute noch einen infantilen Habitus und keine wesentliche Abnahme des Fettpolsters. Auch bei den weiteren drei, mit günstigem Erfolge operierten Fällen vom Typus *Fröhlich*, über welche *v. Eiselsberg* berichtet, handelte es sich im wesentlichen um eine Besserung des Allgemeinbefindens und der Tumorsymptome, während die Veränderungen des Fettpolsters und des Genitales nicht weiter beeinflußt wurden. Wenn wir bedenken, daß die Indikation für einen chirurgischen Eingriff nicht in den trophischen Störungen, sondern fast ausschließlich in den zunehmenden Erscheinungen einer Hirngeschwulst (heftige Kopfschmerzen, drohende Erblindung) gegeben ist, wird man es begreiflich finden, daß man bei einer Besserung dieser Symptome mit vollem Rechte von Heilerfolgen spricht. In geeigneten Fällen bleibt die operative Entfernung des Tumors zweifellos das beste therapeutische Verfahren. Die pathogenetische Bedeutung des Hypopituitarismus bei der Dystrophia adiposogenitalis wird aber durch diese Erfolge nicht widerlegt.

Die Erfahrungen, welche man mit der Hypophysenmedikation machen konnte, sind dieser Annahme gleichfalls nicht ungünstig. Es liegen bereits

einige Angaben vor (*Levy* und *Rothschild*, *Axenfeld*, *Delille*), aus welchen der günstige Einfluß der Zufuhr von Hypophysenextrakten auf die übermäßige Fettablagerung und auf die darniederliegende Keimdrüsentätigkeit hervorgeht, während auf der anderen Seite übereinstimmend berichtet wird, daß bei der Akromegalie die Hypophysenmedikation keine Erfolge, vielfach sogar eine Verschlechterung der Störungen zur Folge hatte.

Bei der Betrachtung der von der Hypophyse abhängigen Krankheitsbilder begegnen wir vielleicht ausgesprochener, als bei anderen innersekretorischen Organen der Tatsache, daß Funktionsstörungen des einen Organes mit solchen im Gebiete der übrigen verknüpft sind, so daß es mitunter schwierig ist, das primär erkrankte Organ mit Sicherheit anzugeben. *Pineles* hat schon vor 10 Jahren darauf hingewiesen, daß zwischen vielen Blutdrüsen ein inniger anatomischer und physiologischer Zusammenhang zu bestehen scheint, der sich in klinischer Beziehung darin äußert, daß bei Erkrankungen einer Blutdrüse Symptome auftreten, welche auf die Funktionsstörung einer oder mehrerer anderer bezogen werden können. Nachdem wir zwischen den innersekretorischen Organen vielfache Wechselbeziehungen kennen gelernt haben, ist es durchaus begreiflich, daß isolierte Erkrankungen einzelner Organe dieser Gruppe viel seltener vorkommen, als es anfänglich den Anschein hatte. Bei dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse dürfte es vorläufig noch angezeigt sein, von den bekannten Folgen der Funktionsstörung eines Organes auszugehen und unter Zugrundelegung dieser das primär erkrankte Glied in der Kette zu suchen.

Die spärlichen Kenntnisse über die Funktion der Hypophyse und die vielfachen ergebnislosen Versuche, die funktionelle Bedeutung dieses Organes bei Tieren festzustellen, bildeten wohl die Hauptursache dafür, daß bei Erkrankungen des Menschen, welche mit Veränderungen an der Hypophyse einhergingen, von vornherein eine gleichzeitige und gleichmäßige Beteiligung anderer innersekretorischer Organe, wie der Schilddrüse, der Thymus, der Keimdrüsen, des Pankreas und der Nebenniere postuliert wurde. Auf dieser Basis entstand dann das polyglanduläre Syndrom französischer Autoren. *Claude* und *Gougerot* beschrieben (1907) unter der Bezeichnung Insuffisance pluriglandulaire einen Symptomenkomplex, welchem nach ihrer Annahme eine gemeinsame Atrophie und funktionelle Insuffizienz einer Reihe von innersekretorischen Organen zugrunde liegt. Seither sind eine Anzahl von analogen Beobachtungen veröffentlicht worden. Daß es sich hierbei jedoch nicht um ein festumschriebenes Krankheitsbild handeln kann, geht unter anderem schon aus der Erwägung hervor, daß eine Funktionsstörung eines Organes dieser Gruppe in positivem oder negativem Sinne keineswegs von gleichsinnigen Veränderungen in der Tätigkeit der anderen Organe gefolgt sein muß, und wir vielmehr die Hyperfunktion einiger innersekretorischen Organe mit einer Hypofunktion anderer und vice versa verknüpft finden. Tatsächlich sind auch Fälle von polyglandulärer Insuffizienz mit Hyperpituitarismus und mit Hypopituitarismus kombiniert beschrieben worden (*Delille*).

Im ganzen erscheint die Aufstellung eines besonderen Krankheitsbildes polyglandulären Ursprunges heute noch verfrüht. Die genaue klinische Beobachtung und anatomische Untersuchung wird sicherlich wichtige Aufklärungen über die Wechselbeziehungen der Organe mit innerer Sekretion liefern können. Zur Aufhellung der Pathogenese neuer Krankheitstypen wird aber zunächst eine feste experimentell physiologische Basis geschaffen werden müssen.

Zur Theorie der Hypophysentätigkeit.

Die mitgeteilten Ergebnisse der Hypophysenforschung auf morphologischem, physiologischem und pathologischem Gebiete geben uns zwar manche Aufklärungen über die funktionelle Bedeutung dieses Organes, sind aber doch noch unzureichend, um schon heute ein vollkommenes Bild der Hypophysentätigkeit entwerfen zu können. Wir müssen uns demnach begnügen, wenn wir aus einer Zusammenfassung der heute bekannten Tatsachen eine ungefähre Vorstellung über die Funktion der Hypophyse gewinnen.

Morphologisch präsentiert sich der Hirnanhang als ein Organ, welches aus zwei in der Genese und Struktur völlig verschiedenen Anteilen zusammengesetzt ist. Der Vorderlappen kann mit Berechtigung als eine sezernierende Drüse betrachtet werden, während der Hinterlappen nach seiner Abstammung dem Nervensystem angehört und späterhin aus einem indifferenten Gliagewebe besteht. Die innige anatomische Verbindung dieser heterogenen Gewebsformationen ist sicherlich sehr bemerkenswert.

Die physiologische Forschung und die Erfahrungen der menschlichen Pathologie sprechen zunächst für die Bedeutung des vorderen drüsigen Körpers, nachdem sie zeigen, daß die Entfernung desselben mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar ist, und pathologische Alterationen dieses Anteiles von krankhaften Störungen gefolgt sind. Weder Exstirpationsversuche an Tieren noch Sektionsbefunde am Menschen bieten Anhaltspunkte dafür, daß der Ausfall der Neurohypophyse zu irgend welchen Konsequenzen führt.

Zu ganz anderen Ergebnissen gelangt man, wenn man die funktionelle Bedeutung der beiden Hypophysenteile auf Grund der Wirksamkeit ihrer Extrakte beurteilen will. Hier muß zunächst betont werden, daß bei der Hypophyse bisher jeder Beweis dafür fehlt, daß die in den Extrakten vorhandenen, wirksamen Substanzen intravital gebildet und an die Blutbahn abgegeben werden. Diese Annahme ist ein Analogieschluß, welcher nur dadurch besser gestützt erscheint, daß die Wirkung der Hypophysenextrakte eine gut charakterisierbare und spezifische ist. Auf jeden Fall ist es aber besonders bemerkenswert, daß die eigentliche Glandula pituitaria Extrakte liefert, welchen eine bestimmte Wirkung nicht zukommt, während der aus der Neurohypophyse gewonnene Extrakt eigenartige und wohl umschriebene Wirkungen im Tierkörper entfaltet. Als solche haben wir die auf eine Reihe von Organen sich erstreckende Vasokonstriktion und konsekutive hochgradige Blutdrucksteigerung, die erregende Wirkung auf einzelne Muskelgebilde, wie auf den Herzmuskel und vor allem auf die Uterusmuskulatur und endlich die Steigerung der Diurese kennen gelernt. Wenn wir berücksichtigen, daß weder die operative Entfernung der Neurohypophyse noch auch die klinischen Symptome bei Erkrankungen der Hypophyse einen Hinweis dafür enthalten, daß der Wegfall oder die veränderte Tätigkeit dieses Teiles von Erscheinungen gefolgt ist, welche man auf ein Fehlen oder ein Übermaß des eigenartig wirksamen Stoffes zurückführen könnte, darf man wenigstens heute noch diese im Infundibularteil der Hypophyse enthaltenen Substanzen nur mit der größten Reserve als physiologisch wirk-

same Hormone ansprechen. Die innersekretorische Tätigkeit der Neurohypophyse und ihre funktionelle Bedeutung bedürfen noch einer näheren Beweisführung.

In einer günstigeren Lage befinden wir uns in bezug auf den Vorderlappen. Daß dieser mit einer Reihe von anderen Organen in Korrelation steht, und diese nur auf chemischem Wege ausgeübt werden kann, kann wohl keinem Zweifel unterliegen, wenn wir auch das produzierte Sekret in dem Extrakte bisher nicht erhalten konnten. Die Zugehörigkeit der Glandula pituitaria zu dem System der innersekretorischen Organe erhellt aus zwei Reihen von Tatsachen.

Erstens sehen wir anatomisch nachweisbare Veränderungen, eine durch Hyperplasie der Drüsenzellen bedingte Volumsvergrößerung des Hypophysenvorderlappens bei abgeänderter Tätigkeit anderer innersekretorischer Organe. Der Ausfall oder die Einschränkung der Funktion der Schilddrüse und der Keimdrüsen haben eine solche Hypertrophie zur Folge.

Zweitens sind funktionelle und anatomische Alterationen der Hypophyse mit Veränderungen in der Schilddrüse, in den Keimdrüsen und vielleicht in den Nebennieren verbunden. Die Art der konsekutiven Veränderungen ist bisher allerdings nicht für jedes einzelne Organ genau festgestellt. Es ist wahrscheinlich, daß eine Hyperfunktion der Hypophyse mit einer Hypertrophie der Nebenniere in ihrem Rindenanteile, dagegen mit einer Funktionsverminderung und Volumsverkleinerung der Schilddrüse einhergeht. Die Beziehungen der Hypophyse zu den Keimdrüsen sind anscheinend noch kompliziertere. Denn wir sahen im Tierexperiment und beim Typus *Fröhlich* des Menschen eine Hypoplasie des Genitales mit dem Fehlen oder der herabgesetzten Tätigkeit der Hypophyse verknüpft und fanden andrerseits, daß die als Hyperpituitarismus aufzufassenden Zustände der Akromegalie und des Riesenwuchses gleichfalls mit einem Hypogenitalismus einhergehen.

Die innersekretorische Tätigkeit der Hypophyse manifestiert sich auch in dem Einfluß, welchen dieses Organ auf die Stoffwechselvorgänge im Körper entfaltet. Hier steht die Beeinflussung des Wachstumes in erster Reihe. Schon jene Übertätigkeit der Hypophyse, welche man bei einer Hemmung der Ovarialfunktion während der Gravidität eintreten sieht, geht mit Wachstumsveränderungen einher, die sich an den Weichteilen, aber auch an den Knochen nachweisen lassen. Der Hyperpituitarismus höheren Grades führt dann zu einem abnormen Längenwachstum und zur auffälligen Volumszunahme der akralen Teile. Auf der anderen Seite beobachtet man nach der Entfernung des Hypophysenvorderlappens bei jugendlichen Individuen eine ausgesprochene Wachstumshemmung. Der Hypopituitarismus, welcher beim Tier und beim Menschen eine besonders reichliche Fettablagerung bedingt, zeigt die wichtige Rolle dieses Organes für den Fettstoffwechsel.

Die Zirbeldrüse (Glandulae pinealis, Epiphysis, Conarium).

Das Organ, in welches *Descartes* den Sitz der Seele verlegte, muß auf Grund der bei pathologischen Befunden am Menschen gesammelten Erfahrungen zu jenen Organen gerechnet werden, welche durch ihre innere Sekretion auf die somatische und psychische Entwicklung des Individuums und auf den Ernährungszustand des Körpers und einzelner Gewebe einen nachweisbaren Einfluß ausüben. In einer im vergangenen Jahre erschienenen Arbeit lieferte *O. Marburg* nicht nur eine ausführliche Darstellung der normalen und pathologischen Histologie des Organes, sondern auch eine dankenswerte Zusammenstellung und kritische Sichtung des vorliegenden klinischen und pathologisch-anatomischen Materiales über Affektionen der Zirbeldrüse.

Anatomie. Die Glandula pinealis liegt beim erwachsenen Menschen als ein kleiner, abgeplatteter, annähernd dreiseitiger Körper mit nach vorne gerichteter Basis frei über der Decke des Mittelhirns zwischen dem vorderen Vierhügelpaar und steht durch ein, aus seinem ventralen Anteile heraustretendes Markblatt mit der Commissura posterior des 3. Hirnventrikels in Verbindung. Aus dem dorsalen Teile der Zirbel geht ein zweites Markblättchen, die Commissura habenularum, hervor, das jederseits in einen dünnen Streifen, den Zirbelstiel, Habenula, ausläuft, welcher sich am hinteren Ende des Sehhügels mit einer Verbreitung, dem Trigonum habenulae, anheftet. Zwischen den beiden Markblättchen befindet sich der kaudal blind endigende Recessus pinealis. An die Dorsalfläche der Zirbel legt sich in der hinteren Hälfte die Tela chorioidea an und bildet mit der vorderen Hälfte der oberen Fläche der Zirbel eine nach vorne in den dritten Hirnventrikel sich öffnende Tasche, den Recessus suprapinealis.

Entwicklungsgeschichte. Aus der Decke des embryonalen Zwischenhirns entwickeln sich nach *Edinger* bei niederen Vertebraten von oral nach kaudal aufgezählt folgende Ausstülpungen: 1. die Paraphyse und 2. das Zirbelpolster oder der Dorsalsack. Während die Paraphyse bei den Säugern nicht mehr vorkommt, kann der Dorsalsack im Recessus suprapinealis noch wiedergefunden werden. An der Grenze von Zwischen- und Mittelhirn kommt es zu zwei weiteren Ausstülpungen: 3. dem Parietalbläschen und 4. der Epiphyse. Aus der Umwandlung des Parietal-

bläschens, nach manchen Autoren aus der Abschnürung eines Bläschens von der Epiphyse entsteht bei niederen Wirbeltieren (Fischen und Reptilien) das Parietalorgan, welches im Foramen parietale die Schädelkapsel durchbricht und als sog. Stirnfleck oder als ein dem Auge der wirbellosen Tiere ähnlich gebautes Parietalauge noch bei Sauriern nachweisbar ist. Der Nervus parietalis kennzeichnet den Weg der embryonalen Wanderung und vermittelt den Anschluß an das Ganglion habenulae. *Marburg* ist es gelungen, auch bei menschlichen Neugeborenen in dem zwischen Recessus suprapinealis und Zirbelkörper gelegenen, lockeren Bindegewebe ein dem Nervus parietalis und Ganglion parietale der Reptilien analoges Gebilde nachzuweisen. Die Glandula pinealis entwickelt sich aus der epiphysären Ausstülpung, welche sich unter seitlicher Sprossenbildung und unter Anteilnahme von Blutgefäßen zu einer aus soliden Zellmassen bestehenden Drüse umgestaltet, die wohl keinen Ausführungsgang besitzt, doch durch die Zirbelstiele und die hintere Kommissur mit dem Gehirne in Verbindung steht.

Histologie. Die Zirbeldrüse des Neugeborenen besteht aus unregelmäßigen, durch spärliches Bindegewebe getrennten Läppchen, welche aus nahezu gleichen, aber unregelmäßig, insbesondere im Inneren dichter gefügten Zellen zusammengesetzt sind. Die Zirbelzellen haben ein blaß tingiertes Plasma und große, ovale, im ganzen Umkreise mit Granulis besetzte, sehr charakteristische Kerne. *Dimitrowa* unterscheidet vier verschiedene Kernformen. Von sonstigen histologischen Details wäre noch auf die Besonderheit des Ependyms des Recessus pinealis, wo kubisches und becherzellenähnliches zylindrisches Epithel abwechseln, und auf das Vorkommen von anscheinend durch Gefäßverödung zustande gekommenen Zysten an der Basis und im Inneren der Zirbel von Neugeborenen hinzuweisen. Die Zirbeldrüse zeigt schon vor der Pubertät Involutionserscheinungen, deren erste Zeichen bereits im 7. Lebensjahre nachweisbar sind. In der, die Commissura habenularum bedeckenden Glialage treten unter Schwinden des Ependyms die unter dem Namen Hirnsand, Acervulus, bekannten Konkremente von kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk auf. Mit dem zunehmenden Alter ist dann eine deutliche Zunahme der Bindesubstanzen auf Kosten des Drüsengewebes wahrzunehmen. An Stelle der Drüsenläppchen findet man aus Bindegewebe und einem sehr faserreichen Gliagewebe gebildete Plaques, die noch vereinzelte Drüsenzellen enthalten. Die bindegewebigen Septa erfahren weiterhin eine hyaline Umwandlung und können auch vollkommen verkalken. Manchmal treten in den Septen oder im Inneren der Drüsenläppchen homogene Schollen auf, aus denen sich nach Einlagerung von Kalksalzen Corpora arenacea entwickeln. Die Drüsenzellen selbst bieten auch Zeichen der Involution dar, doch sind bis in das höchste Alter vollkommen intakte, anscheinend funktionstüchtige Drüsenzellen vorhanden. Einen gewöhnlichen Befund in der Zirbel der Erwachsenen bilden Zysten, die sich in der Mehrzahl der Fälle aus den Gliaplaques infolge von Gefäßverödung entwickeln.

Physiologische Versuche über die Zirbeldrüse liegen von *E. v. Cyon* vor. Er untersuchte die Wirkung von Extrakten der Zirbeldrüse von Ochsen und Hammeln und fand, daß diese, intravenös injiziert, keinerlei Wirkung auf den Blutdruck ausüben, die Zahl der Herzschläge aber in kleinen Dosen beschleunigen, in größeren verlangsamen und verstärken. Dabei

beobachtet man häufig Unregelmäßigkeiten der Herzschläge, Bigeminus- und Trigeminuspulse. Nach *v. Cyon* erregen somit die Extrakte der Zirbeldrüse in kleinen Dosen nur die Nervi accelerantes, in größeren Mengen dagegen gleichzeitig auch die verlangsamenden Herznerven, und zwar in so unregelmäßiger Weise, daß das harmonische Zusammenwirken der beiden antagonistisch wirkenden Herznerven gestört wird. Der Herzschlag wird unregelmäßig, doch verschwinden diese Unregelmäßigkeiten nach Durchschneidung der beiden Vagi. Weitere Versuche ergaben, daß glyzerophosphorsaures Natron in der gleichen Weise wirkt, wie schwache Dosen von Zirbelextrakt, während glyzerophosphorsaurer Kalk ebenso die sogenannten Aktionspulse erzeugt, wie große Dosen von Zirbelextrakt. Die Aktionspulse bleiben allerdings auch nach Durchschneidung der Vagi erhalten, während sie nach Zirbelextrakt nach der Vagotomie verschwinden. Aus diesen Versuchen gelangt *v. Cyon* zu der Annahme, daß das Conarium als Drüse dazu bestimmt sei, gewisse Salze in organischer Bindung anzuhäufen. Die Wirkung der Hypophysenextrakte wäre einfach auf Rechnung dieser Salze zu setzen, welche in relativ großen Mengen sowohl als Konkremente in den Höhlen, als auch zerstreut in dem Gewebe der Zirbeldrüse angetroffen werden. Phosphorsaurer Kalk bildet die Hauptmasse dieser Salze.

v. Cyon berichtet ferner über direkte Reizversuche an der bloßgelegten Zirbeldrüse des Kaninchens. Er fand, daß die elektrische Reizung zu einer Kontraktion, sowie zu einer Form- und Lageveränderung der Hypophyse führt. Diese Kontraktion soll durch quergestreifte Muskelfasern hervorgerufen werden, deren Anwesenheit in der Zirbeldrüse von Ochsen und Kälbern *Nicolas* und *Dimitrowo* histologisch nachweisen konnten. Nach *v. Cyon* wäre eine mit Verschiebung verbundene Kontraktion der Zirbeldrüse imstande, den Abfluß, beziehungsweise den Zufluß der Zerebrospinalflüssigkeit aus dem oder zu dem dritten Ventrikel zu regulieren. Der Zirbeldrüse würde also die mechanische Rolle zukommen, auf automatischem Wege das Stromgebiet im Aquaeductus zu beherrschen und je nach der Höhe des Druckes im 3. Ventrikel dasselbe zu erweitern oder zu verengern. Die Zirbeldrüse sollte ebenso wie die Schilddrüse und die Hypophyse in die Gruppe jener Organe gehören, welche zum Teil selbständig, zum Teil physiologisch zusammenwirkend, den Hirndruck regulieren.

Eine Nachprüfung der *Cyon*schen Versuche an der Zirbeldrüse liegt bisher nicht vor. In bezug auf die Wirkung der Extrakte der Glandula pinealis geben *Dixon* und *Halliburton* (1909) an, daß die intravenöse Injektion weder auf den Blutdruck, noch auf die Kontraktion des Herzens einen bestimmten Einfluß ausübt. Auch auf die Atmung, auf den Darm und die Harnsekretion sind die Extrakte ohne Wirkung.

Pathologische Anatomie. Auf pathologische Zystenbildungen in der Zirbel hat *Virchow* zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt. Auch in neuerer Zeit sind Zysten, die keine klinischen Erscheinungen gemacht haben, beschrieben worden. In einer Anzahl von Fällen waren schwere Symptome vorhanden.

Auffallend häufig sind teratoide Bildungen in der Zirbel. Seit der klassischen Beschreibung von *Weigert* (1875) sind mehrere Berichte über Zirbelteratome erschienen. *Askanazy* (1906) betrachtet sie als Bildungen, welche sich aus einem, in der frühesten Entwicklungsperiode in die Zirbel gelangten Keim entwickeln. *Marburg* nimmt für die Genese der

Zirbelteratome als Ausgangspunkt die Anlage des Parietalauges an. In bezug auf die klinischen Folgen meint *Askanazy*, daß diese Geschwülste wie ein Foetus wirken und die später zu erwähnenden Wachstumsanomalien hervorrufen, während nach *Marburg* die letzteren von der frühzeitigen Vernichtung des aktionsfähigen Zirbelgewebes abhängen.

Endlich sind noch Geschwulstformen der verschiedensten Art, Gliome, Sarkome, Karzinome und aus verschiedenen Gewebsarten zusammengesetzte Geschwülste der Zirbel bekannt geworden.

Klinische Symptome bei Affektionen der Zirbeldrüse. Die Erkrankungen der Glandula pinealis sind von zum Teil recht charakteristischen Krankheitserscheinungen gefolgt, die eine gewisse Analogie mit den bei Hypophysenerkrankungen auftretenden Symptomen aufweisen.

Bei vollkommener Zerstörung der Zirbel, wie eine solche durch maligne Tumoren erzeugt werden kann, ist in sechs Fällen eine schwere Kachexie mit trophischen Störungen (Dekubitus) beobachtet worden. In einem Falle *Hempels* ging bei einem Karzinom der Zirbeldrüse die anfängliche Adipositât später in schwere Fettatrophie über. *Marburg* fand in einem Falle eigener Beobachtung bei einer 9jährigen Patientin mit den Erscheinungen eines Hirntumors gleichzeitig eine auffallend mächtige Adipositât. Bei der Obduktion zeigte sich ein zusammengesetzter Tumor der Zirbeldrüse. In der Literatur der Zirbelgeschwülste konnten noch weitere derartige Beobachtungen von auffällig gutem Ernährungszustande und besonderer Fettentwicklung vorgefunden werden. Nachdem bei Zirbelerkrankungen die bei der hypophysären Adipositât stets vorkommende Genitalatrophie fehlt, ist *Marburg* geneigt, eine pineale Adipositas anzunehmen, welche man auf Grund seines Befundes als Folge der Vermehrung des funktionierenden Zirbelgewebes, also eines Hyperpinealismus betrachten müßte. Die letztere Schlußfolgerung ist allerdings nicht bindend, denn erstens ist es, wie *Marburg* selbst bemerkt, überaus schwer, über den Zustand der Drüse ein Urteil zu gewinnen und zweitens begegnet man auch bei jenen Zirbelaffektionen einer übermäßigen Fettentwicklung, in welchen man auf Grund der klinischen Symptome und des anatomischen Befundes eine Verminderung des funktionierenden Zirbelgewebes annehmen muß.

Das größte Interesse beanspruchen zweifellos die Beobachtungen, welche *Ogle, Gutzeit, Oestreich-Slawyk* und in neuester Zeit *v. Frankl-Hochwart* veröffentlicht haben, wo bei jugendlichen Individuen, Knaben vor dem 7. Lebensjahre, neben Symptomen eines Hirntumors und einer Vierhügelerkrankung abnormes Längenwachstum, ungewöhnlicher Haarwuchs, prämature Genital- und Sexualentwicklung und geistige Frühreife beobachtet wurden, und wo dann die Sektion das Vorhandensein einer Zirbelgeschwulst, gewöhnlich eines Teratoms nachwies. Hier geht also das abnorme Längenwachstum, die frühzeitige Entwicklung in bezug auf Körper und Geist, die auffällige genitale Hypertrophie mit einer Verminderung des Zirbelgewebes, mit einem Dispinealismus nach *Marburg* einher.

Auf Grund der angeführten Daten gelangen wir zu dem Schlusse, daß die Zirbeldrüse als innersekretorisches Organ für den Stoffwechsel eine allerdings in den Einzelheiten noch nicht näher erforschte Bedeutung besitzt. Wichtiger ist es noch, daß von diesem Organ während der Periode

seiner voll entwickelten Tätigkeit, also bis zum 7. Lebensjahre, ein bestimmter, allem Anscheine nach hemmender Einfluß auf die unbehinderte Entfaltung der Keimdrüse und vielleicht erst sekundär auf die geistige Entwicklung ausgeübt wird. Die Zerstörung der Zirbeldrüse in dieser Lebensphase führt zu einer körperlichen und geistigen Frühreife. Auf den Antagonismus gegenüber der Hypophyse sei besonders hingewiesen, denn wie wir wissen, bedingt die Einschränkung der Hypophysentätigkeit einen Hypogenitalismus.

Mit experimentellen Untersuchungen, welche in erster Linie eine Ergänzung der klinischen Beobachtungen des Zirbelausfalles liefern sollen, bin ich seit längerer Zeit beschäftigt. Aus den bisherigen Versuchen geht bereits soviel hervor, daß die Exstirpation der Glandula pinealis mit Hiife einer Methode, welche sich an die, bei der Hypophysenzerstörung von mir geübte anlehnt, möglich und durchführbar ist. Nach meinen Beobachtungen scheint die Zirbel für das erwachsene Tier keine Bedeutung zu besitzen. Meine Versuche werden an jungen Tieren noch weiter fortgesetzt.

Die Keimdrüsen.

Die Keimdrüsen stehen mit einer großen Anzahl von Organen und Geweben in chemischer Wechselbeziehung. Die Bedeutung der Keimdrüsen für den Gesamtorganismus ist durch eine solche Fülle von Beobachtungen festgestellt, wie vielleicht bei keinem anderen Organ. Es sind aber nicht nur physiologische und pathologische Vorgänge und deren Beeinflussung durch die Tätigkeit der Keimdrüsen, welche uns beschäftigen werden, sondern wir begegnen hier den schwierigsten Problemen der allgemeinen Biologie und Entwicklungsgeschichte.

Die erste Frage betrifft die sog. **Sexualcharaktere.** In nahezu allen Tierklassen gibt es zwei, die Art repräsentierenden und erhaltenden Gruppen von Individuen, die in ihrem Habitus, im anatomischen Baue und den funktionellen Leistungen, kurz in vielen ihrer Eigenschaften mehr oder weniger tiefgreifende Unterschiede erkennen lassen. Man nennt sie das männliche und weibliche Geschlecht. Ist nun diese Verschiedenheit in der Organisation der Geschlechter, dieser geschlechtliche Dimorphismus durch die Differenz in jenen Organen bedingt, die zur Fortpflanzung dienen? Daß diese Apparate als Geschlechtsorgane bezeichnet worden sind, weist schon darauf hin, daß man eine Abhängigkeit der Geschlechtsmerkmale von den Geschlechtsorganen anzunehmen geneigt war. In Zeiten mangelhafter anatomischer Kenntnisse und vielfach noch heute bei den Naturvölkern, so nach *Pelikan* bei den Skopzen in Rußland und nach den Berichten von *Roberts* in Indien, betrachtete man die äußeren Geschlechtsteile und bei Frauen die Brüste als jene Faktoren, welche für die Entstehung der Sexualmerkmale verantwortlich sind. Bei den russischen Skopzen herrscht der Glaube, daß man Frauen unfruchtbar machen kann, wenn man ihnen die Brüste und die äußeren Genitalien verstümmelt. Von *Helmont* rührt der Spruch her: „Propter solum uterum mulier est quod est", welchen dann ein französischer Arzt, *Chérau*, in „Propter ovarium solum mulier est quod est" veränderte. *Virchow* vertrat denselben Standpunkt mit den Worten: „Das Weib ist eben Weib durch seine Generationsdrüse. Alle Eigentümlichkeiten seines Körpers und Geistes ... kurz alles, was wir an dem wahren Weibe Weibliches bewundern und verehren, ist nur eine Dependenz des Eierstockes." Doch fehlte es nicht an Stimmen *(Geoffroy-St. Hilaire, Klebs, Puech, Hegar),* welche diesen Ansichten gegenüber eine ablehnende Haltung einnahmen. In neuester Zeit wird die Abhängigkeit der Ausbildung der somatischen und psychischen Sexual-

charaktere von den Keimdrüsen von mehreren Autoren *(Hegar, Halban, Pflüger)* mit gewichtigen Argumenten bestritten.

Um das Problem möglichst präzise zu erfassen, muß man sich zunächst die Frage vorlegen, wodurch wird das Geschlecht bei seiner Entstehung bestimmt, was entscheidet darüber, daß aus dem befruchteten Ei, in welchem väterliche und mütterliche Chromosomen in gleicher Anzahl enthalten sind, einmal ein männliches und das andere Mal ein weibliches Individuum sich entwickelt?

Es wäre möglich, daß das Geschlecht bereits im unbefruchteten Ei bestimmt ist, daß es männliche und weibliche Ovula gäbe, welche sich durch die Befruchtung nur im Sinne des bereits determinierten Geschlechtes weiter entwickeln. Bei gewissen niederen Tieren ist dies tatsächlich der Fall. Die Blattläuse, Aphiden, gebären unter gewissen, im allgemeinen günstigen äußeren Verhältnissen nur Weibchen; bei niederer Temperatur und verminderter Luftfeuchtigkeit gebären sie Männchen und Weibchen, die sich begatten. Das befruchtete Weibchen gebärt keine lebendigen Jungen, sondern legt Eier, aus denen wieder Weibchen hervorgehen. Hier ist also das Geschlecht offenbar schon im unbefruchteten Ei festgelegt.

Korschelt hat gezeigt, daß Dinophilus apatris, ein kleiner Wurm, zweierlei verschieden große Eier legt, aus den größeren bilden sich weibliche, aus den kleineren männliche Tiere. *Nussbaum* sowie *Maupas* konnten an Rädertieren (Hydatina senta) feststellen, daß die Ablage von größeren zu Weibchen und kleineren zu Männchen sich entwickelnden Eier durch äußere Faktoren, wie Umgebungstemperatur und Ernährung, welche auf das Muttertier einwirken, beeinflußt werden kann.

Eine zweite Möglichkeit für die Geschlechtsbestimmung, deren tatsächliches Vorkommen in neuerer Zeit bewiesen wurde, ist durch zwei Arten von Spermatozoen gegeben. Bei gewissen Insekten, Hemipteren und Orthopteren, sind zwei in ihrem Gehalte an Chromosomen differente Gruppen von Spermazellen vorhanden. Aus den Eiern, welche durch Spermazellen mit akzessorischem Chromosom befruchtet werden, gehen nach *Wilson* Weibchen hervor, während die anderen Spermazellen Männchen entstehen lassen.[1])

Anders liegen die Verhältnisse bei den Bienen, Ameisen und Wespen. Hier gibt es nur eine Art von Eiern und eine Art von Spermatozoen. Bei der parthenogenetischen Entwicklung entstehen männliche, bei der Befruchtung der Eier weibliche Individuen. Die Bienenkönigin wird nur einmal befruchtet und behält dann den Samen im Receptaculum seminis. Aus den Eiern, in welche Spermazellen eindringen, entwickeln sich Weibchen, d. h. Königinnen und Arbeiter, aus den unbefruchteten nur Männchen, Drohnen. Nach *Lenhossék* wäre es möglich, daß hier die Spermazellen nur in die vorher bestimmten weiblichen Eier eindringen, in die männlichen nicht.

Wenn aus diesen Angaben hervorgeht, daß bei niederen Tierformen das Geschlecht schon im unbefruchteten Ei bestimmt sein kann oder während und unmittelbar nach der Befruchtung entschieden

---

[1]) Nach *Omelczenko, Selenew* u. a. sollen auch bei Säugetieren und beim Menschen zweierlei Spermatozoen existieren. Die Körper der einen färben sich nach *Gram* violett, die der anderen rot. Die zwei Arten von Samenkörperchen sollen den beiden Geschlechtern entsprechen.

wird, so können diese Erfahrungen keineswegs verallgemeinert und namentlich nicht ohneweiters auf die höheren Tiere übertragen werden. Bei diesen kennen wir weder den Zeitpunkt, zu welchem das Geschlecht bestimmt wird, noch den geschlechtsbestimmenden Faktor. Mit Rücksicht auf die fast ausnahmslos geltende Regel, daß eineiige Zwillinge, die höchstwahrscheinlich durch eine Spaltung des Keimes in einem sehr frühen Furchungsstadium entstehen, stets gleichen Geschlechtes sind, wäre es möglich, daß auch beim Menschen das Geschlecht bereits in einer frühen Entwicklungsphase endgültig bestimmt ist.

Dieser Annahme widersprechen aber eine Reihe von Tatsachen. Zunächst ist bei allen Wirbeltieren die erste Anlage des Leibes geschlechtlich indifferent. Erst im weiteren Verlaufe der Entwicklung, beim Menschen ungefähr in der 5. Embryonalwoche, tritt eine Differenzierung der Keimstockanlage zur eingeschlechtlichen Keimdrüse ein. Nicht nur bei wirbellosen, sondern auch bei Wirbeltieren können aus der Keimanlage beide Arten von Keimdrüsen zugleich hervorgehen. Wie *Pflüger* nachgewiesen hat, besteht bei Bufo cinereus während der Entwicklung noch ein echter Zwitterzustand, welcher erst später verlassen wird. Auch beim Menschen sind, wenn auch seltene Fälle von Hermaphroditismus biglandularis, bekannt, also echte Zwitter, welche die Keimdrüsen beider Geschlechter einseitig, doppelseitig oder wechselseitig besitzen. Diese Erfahrungen sprechen dafür, daß sich das Geschlecht des Individuums erst im Verlaufe der späteren Entwicklung entscheidet, daß erst mit der Ausbildung der undifferenzierten Geschlechtszellen zu eingeschlechtlichen Keimdrüsen diese Entscheidung getroffen wird.

Wenn man als Merkmal des Geschlechtes die spezifische Keimdrüse betrachtet, so muß man den Leib des Embryo, so lange die Keimanlage indifferent ist, als geschlechtslos ansehen und erklären, daß die Frage nach dem determinierenden Faktor bei der Entstehung des Geschlechtes auf Grund unserer heutigen Kenntnisse nicht zu beantworten ist. Wir wissen einfach nicht, warum beim Embryo zu einer bestimmten Zeit aus der Keimstockanlage einmal ein Hoden, das andere Mal ein Eierstock und in seltenen Fällen auch beide entstehen.

Der sexuelle Dimorphismus ist aber in der Dimorphie der Generationszellen nicht erschöpft, sondern erstreckt sich auch auf andere körperliche Zeichen. Zunächst bestehen wesentliche Unterschiede bei den Geschlechtern in bezug auf die Ausführungsgänge der Keimdrüsen und die äußeren Geschlechtsteile, also in bezug auf jene Organe, welche man als Hilfsapparate des Genitales bezeichnen kann.

Die Entwicklungsgeschichte lehrt nun, daß die Anlage dieser Apparate eine beiden Geschlechtern gemeinsame, indifferente ist. Sie besteht jederseits außer dem Keimstock noch aus der Urniere mit ihrem Ausführungsgang, dem sog. primären Harnleiter oder *Wolff*schen Gang, und aus dem *Müller*schen Gang, welcher, an der lateralen Seite des Urnierenganges verlaufend, mit diesem gemeinsam in den Sinus urogenitalis mündet. Erst am Ende des 3. Embryonalmonates differenziert sich diese Anlage nach dem einen oder anderen Geschlecht und entwickelt sich dann zum Typus des männlichen oder weiblichen Geschlechtsapparates. Bei jedem Geschlechte bleiben aber Anteile des anderen als rudimentäre Organe zurück.

Wird die Keimanlage zum Hoden, dann entsteht aus dem kranialen Teile der Urniere der Nebenhoden (Epididymis), aus dem kaudalen Nierenteil der Urniere bleiben blinde Kanäle als Paradidymis und Ductuli aberrantes erhalten, der *Wolff*sche Gang wird zum Samenleiter. Der *Müller*sche Gang schwindet, doch persistieren Reste seines kranialen und kaudalen Endes als ungestielte Hydatide und als Uterus masculinus.

Entwickelt sich die Keimdrüsenanlage zum Eierstock, dann bilden sich die *Müller*schen Gänge zu den Tuben, dem Uterus und der Vagina aus. Der mit der Ovarialanlage in Verbindung stehende Sexualteil der Urniere verkümmert zu dem dem männlichen Nebenhoden entsprechenden Nebeneierstock (Epoophoron). Als Rest des kaudalen Urnierenteils erhält sich das im Ligamentum latum gelegene Paroophoron und zuweilen auch einzelne den Ductuli aberrantes gleichwertige Gebilde. Vom *Wolff*schen Gang bleibt das kraniale Ende als ein Teil des Epoophoron mit der Appendix vesicularis erhalten, während die Reste des kaudalen Teiles die sog. *Gartner*schen Gänge bilden.

Aus dieser kurz skizzierten Entwicklungsgeschichte des Geschlechtsapparates ersehen wir, daß die Hilfsapparate des Genitales in ihren Anlagen unabhängig von den Keimdrüsen sind. Sie sind doppelgeschlechtlich angelegt und noch beim erwachsenen Tier findet sich ein gewisser Zwitterzustand dieser Anhangsgebilde vor. Aus der doppelgeschlechtlichen Anlage und eventuellen Weiterentwicklung der Geschlechtsgänge und der äußeren Genitalien erklären sich die Fälle von Pseudohermaphroditismus. Solche Scheinzwitter sind Individuen, bei welchen neben den eingeschlechtlichen Keimdrüsen die sonstigen Anteile des Genitalapparates teilweise oder ganz doppelgeschlechtlich ausgebildet sind.

Der Hauptsache nach richtet sich der Entwicklungsgang der Ausführungsgänge nach dem Geschlechtscharakter der Keimdrüse, wenn es auch Beobachtungen von Mißbildungen gibt, welche gegen eine solche Abhängigkeit zu sprechen scheinen. Als solche wären anzuführen zunächst die Fälle von beiderseitiger kongenitaler Agenesie der Keimdrüsen, bei welchen dennoch die äußeren und inneren Genitalorgane zur vollen Ausbildung gelangt sind.

Bemerkenswerter noch sind die Beobachtungen von hermaphroditischen Mißbildungen bei Tieren. So beschrieb *Kölliker* ein 15 Monate altes Schwein, bei welchem ein gut entwickelter Hoden, verkümmerte Samenblasen und *Cowper*sche Drüsen, aber ein großer Uterus bicornis vorhanden war. *v. la Valette St. George* teilte folgenden Befund bei einem gestreiften Wassermolch (Triton taeniatus) mit: Hoden und männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale, daneben große Eierstöcke, aber kein Eileiter. *Gerhartz* beobachtete eine Rana esculenta von vorwiegend männlichem Charakter, die gut ausgebildete Eileiter besaß; trotzdem waren weder Ovarien, noch Eier im Hoden zu finden. Diese Beobachtungen beweisen, daß die Hilfsapparate des Genitale nicht nur in der Anlage, sondern zuweilen auch in der Weiterentwicklung von den Keimdrüsen unabhängig sein können. Es sind gewissermaßen Ausnahmen von der Regel, derzufolge der Geschlechtscharakter der Anhangsgebilde sich nach dem der Keimdrüse richtet.

Außer den die Genitalorgane selbst betreffenden Unterschieden, den sog. primären Sexualmerkmalen, gibt es noch andere, das Geschlecht charakterisierende Zeichen. Seit *J. Hunter* bezeichnet man diese als **sekundäre Geschlechtsmerkmale** und versteht darunter solche, die mit der Fortpflanzung in keiner direkten Beziehung stehen. Allerdings hat schon *Darwin* darauf hingewiesen, daß bei dieser Definition ein entscheidendes Kriterium fehlt, nachdem es im Einzelfalle äußerst schwierig ist festzustellen, ob eine Körperbeschaffenheit oder Funktion mit der Fortpflanzung etwas zu tun hat oder nicht.

Der Ausdruck „sekundäre Sexualcharaktere" ist auch deswegen ungenau, weil damit eine Abhängigkeit dieser Merkmale von der Keimdrüse behauptet wird, die aber erst bewiesen werden müßte. Diese Beweisführung stößt schon, wie wir gesehen haben, bei den Anhangsgebilden des Genitales auf Schwierigkeiten.

Als Grundlage einer richtigen Unterscheidung kann nur die auch im sonstigen biologischen Verhalten sich manifestierende Differenz zwischen den Generationszellen und den übrigen Körper- oder Somazellen dienen. Während die letzteren selbständig teilungsfähige, aber vergängliche Gebilde darstellen, entbehren die Generationszellen der Autonomie, besitzen aber die Fähigkeit, die Anlage eines neuen Individuums zu bilden, allerdings erst dann, wenn die verschiedengeschlechtlichen Geschlechtszellen in ihren Kernanteilen zur Vereinigung gelangt sind.

Bei allen jenen Organismen, welche eine geschlechtliche, digene Fortpflanzung aufweisen, sind demnach zwei Typen von an sich biologisch unvollkommenen Generationszellen, männliche und weibliche, vorhanden, welche erst durch den Befruchtungsvorgang komplettiert werden.

Bei den Somazellen, welche in bezug auf ihre Entwicklung vollkommen autonom sind, ist eine solche biologische Zweiteilung zumindest überflüssig, ein sexueller Dimorphismus von vornherein nicht anzunehmen. Doch lehrt die Erfahrung, daß auch in bezug auf die meisten Körperzellen und Gewebe zwischen beiden Geschlechtern unverkennbare Unterschiede bestehen. Abgesehen vom Genitalapparat und den mit dessen Funktion verknüpften Organen, wie die Brustdrüse, sind männliche und weibliche Individuen in bezug auf das Knochengerüst, auf die Verteilung und Menge des Fettgewebes und der Behaarung, auf den Kehlkopf usw. physisch und weiterhin auch in den psychischen Eigenschaften voneinander wesentlich verschieden. Angesichts dieser Tatsache entsteht die Frage: Besitzen die Somazellen selbst ein Geschlecht, d. h. sind sie bereits in der Anlage männlich oder weiblich vorgebildet? Eine zweite Möglichkeit wäre, daß die sexuelle Differenzierung der Somazellen erst sekundär und in Abhängigkeit von den eingeschlechtlichen Generationszellen, beziehungsweise Keimdrüsen entstanden ist. Beide Hypothesen haben ihre Anhänger.

Es ist von mancher Seite, besonders scharf von *Tandler* und *Gross* betont worden, daß die sogenannten sekundären Geschlechtscharaktere zunächst nur Speziescharaktere, also Eigenschaften waren, welche für eine bestimmte Spezies oder für eine Ordnung der Vertebraten charakteristisch waren, ohne daß sie primär mit der Genitalsphäre in Zusammenhang standen. So sei die Brustdrüse aus einem Schweißdrüsenagglomerate hervorgegangen, welcher erst später in den Dienst einer anderen Funktion gestellt und unter den Einfluß des Genitales geraten ist. Der Bart der

Anthropoiden und des Menschen war ursprünglich auch ein Speziescharakter, denn beim menschlichen Fötus findet man an der Oberlippe eine Behaarung, welche bei beiden Geschlechtern gleichmäßig entwickelt ist. Auch bei dem Geweih der Zerviden handelt es sich um einen ursprünglichen Speziescharakter von unbekannter Funktion, welcher erst sekundär zum Geschlechte in Beziehung getreten ist. *Tandler* und *Gross* konnten zeigen, daß es beim Rehfötus zu einer vollkommen gleich aussehenden Geweihanlage bei beiden Geschlechtern kommt, nur daß sich diese beim Männchen weiter entwickelt, beim Weibchen aber bloß in Ausnahmsfällen eine geringfügige Fortentwicklung erfährt. Bei den Renntieren ist die Geweihbildung beiden Geschlechtern gemeinsam und die Geweihentwicklung erfährt bei der Renntierkuh durch eine Kastration keine Störung?

Durch diese Auffassung der somatischen Sexualmerkmale als Speziescharaktere wird aber nur eine Verschiebung der Fragestellung, jedoch keine Entscheidung zugunsten der einen oder anderen Annahme herbeigeführt. Die Speziescharaktere sind zweifellos vorgebildet, ihre Weiterentwicklung in der einen oder anderen Richtung kann aber nur dadurch erfolgen, daß sie entweder eine bereits determinierte Entwicklungstendenz in einer bestimmten Richtung besitzen, d. h. ein bestimmtes Geschlecht haben oder in ihrer Differenzierung und Modifikation von der innersekretorischen Tätigkeit einer Keimdrüse abhängen. Beide Möglichkeiten sind vorhanden. Wenn man aber die sekundären Geschlechtscharaktere als Speziescharaktere betrachtet, so erscheint die Annahme einer bei allen Individuen der Spezies gleichmäßig entwickelten Anlage und die sekundäre Differenzierung unter dem Einflusse der Keimdrüse naheliegender, als die von *Tandler* vertretene Meinung, daß die geschlechtliche Zugehörigkeit der sekundären Charaktere ebenso wie jener der Keimdrüse bereits im Ovulum bestimmt ist. Auch bei dieser Voraussetzung muß nämlich zugegeben werden, daß zur normalen Ausgestaltung der modifizierten Speziesmerkmale der Besitz einer funktionierenden Keimdrüse notwendig ist, und die Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen bereits auf die Wirksamkeit der Keimdrüsen im Embryonalleben zu beziehen sind.

Betrachten wir nunmehr die beiden, einander widersprechenden Hypothesen über die Ursachen des sexuellen Dimorphismus der Somazellen näher.

Von der einen Seite wird behauptet, daß bereits alle Zellen der Embryonalanlage geschlechtlich differenziert sind und daß die Unterschiede in den Somazellen schon vor der Differenzierung der Keimdrüsenanlage vorhanden sind. Es wird eben angenommen, daß derselbe vorläufig unbekannte, geschlechtsbestimmende Faktor, der die indifferente Keimanlage einmal zum Hoden, das andere Mal zum Ovarium gestaltet, sich auch in der Anlage der Körperzellen geltend macht und damit die Grundlage der späteren körperlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern liefert.

Als Stützen dieser Ansicht werden folgende Tatsachen angeführt:

Eine Anzahl von Geweben sind schon bei Föten und neugeborenen Kindern geschlechtlich verschieden. Das im allgemeinen geringere Körpergewicht und die kleineren Maße der Hände und Füße bei weiblichen Neugeborenen sind allgemein bekannt. Differenzen sind ferner für das Gehirn und insbesondere für das knöcherne Beckengerüst nachgewiesen. Es ist weiters bekannt, daß gewisse anatomische Varietäten nur bei einem Ge-

schlecht, andere nur bei dem anderen vorkommen. So sieht man nach *Rabl* und *Fischel* eine Vermehrung der Wirbel und Rippen bei Männern häufiger als bei Weibern, bei denen umgekehrt eine Verminderung der Zahl der Lendenwirbel häufiger ist.

Einen entscheidenden Wert besitzen aber diese Beobachtungen nicht. Denn die Gewebsunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Föten bilden sich zu einer Zeit aus, wo die bereits differenzierten Keimdrüsen bei ihrer Entstehung mitwirken konnten. *Fehling* fand den weiblichen Charakter des Beckens bei Föten erst im 5. Embryonalmonate, während die Keimanlage bereits in der 5. Embryonalwoche eingeschlechtlich differenziert ist.

Zweitens wird das bei Scheinzwittern gesammelte, reiche Tatsachenmaterial für die Unabhängigkeit der sexuellen Differenzierung der Körperzellen von den Generationszellen angeführt. Die Pseudohermaphroditen haben nicht nur den Genitalapparat nach dem heterologen Geschlechtstypus allerdings in verschiedenem Grade entwickelt, sondern zeigen auch ihrer Keimdrüse nicht entsprechende, somatische und psychische Geschlechtscharaktere.

Ferner werden die zahlreichen, nicht anzuzweifelnden Fälle angeführt, in welchen Individuen mit normal entwickelten, eingeschlechtlichen Keimdrüsen und normalem, innerem und äußeren Genitale heterologe Sexualmerkmale in verschieden ausgesprochenem Maße aufwiesen: also die großknochigen, schmalhüftigen, flachbrüstigen, muskulösen Weiber mit tiefer Stimme und mit mehr oder minder mächtigem Bartwuchs auf der einen Seite, die bartlosen Männer mit runden, weichen Formen, gut entwickelten Brustdrüsen und hohen Frauenstimmen auf der anderen Seite. Für diese Fälle von Abnormitäten schlägt *Halban* die Bezeichnung Hermaphroditismus secundarius vor, indem er den Begriff des Hermaphroditismus dahin erweitern will, daß auch die sog. sekundären Geschlechtsmerkmale mit einbezogen werden. *Halban* will weiterhin auch die psychischen Eigenschaften und Charaktereigentümlichkeiten, welche man als Masculinismus und Feminismus bezeichnet, als angeborene Geschlechtsmerkmale ansprechen und dementsprechend die konträre Sexualempfindung gleichfalls als Pseudohermaphroditismus secundarius auffassen.

Es würde uns zu weit führen, wollten wir hier auf eine nähere Besprechung der Frage des Hermaphroditismus und der ungewöhnlichen Kombination von Sexualmerkmalen eingehen. Es existiert hierüber eine kaum übersehbare Literatur. So führt *Neugebauer* in seiner neuesten Zusammenstellung 1300 Fälle von Pseudohermaphroditismus an. Eine absolute Beweiskraft für oder gegen die Abhängigkeit der somatischen Sexualdifferenzen von den Generationszellen kann diesen Beobachtungen sicher nicht zuerkannt werden. Zunächst wird von allen Seiten betont, daß bei allen Anomalien im Sexualsystem noch vielfach Bildungsfehler anderer Körperteile beobachtet werden, und zwar Bildungsfehler, deren Entstehung teilweise in sehr frühe Perioden fällt *(Hegar)*. Das Scheinzwittertum wird von einem so ausgezeichneten Kenner, wie *Neugebauer*, geradezu als Teilerscheinung einer allgemeinen Mißbildung charakterisiert. Und neuestens zeigt *Pick*, daß die Keimdrüsen der Pseudohermaphroditen primär, in der Anlage, mißbildet sind, und weist auf das wesentliche Überwiegen der Teratome und der aus teratomatöser Anlage entstehenden Geschwülste unter den Neubildungen der Scheinzwitter hin. Die letzteren be-

deuten nach *Pick* die Entstehung einer aus embryonaler Mißbildung hervorgehenden Gewebswucherung in einem embryonal mißbildeten Organ. Hier wäre zu bemerken, daß *Bertkau* bei der Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle von Zwittern bei den Arthropoden zu dem Schlusse gelangt, daß alle Verhältnisse, welche andere Abnormitäten zur Folge haben, auch das Zwittertum begünstigen.

Diese Feststellungen legen den Gedanken nahe, daß gerade in der mangelhaften Differenzierung der Generationszellen die Ursache des Fehlens der somatischen Merkmale des Geschlechts gesucht werden könnte.

Zur Erklärung der heterologen Sexualcharaktere sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. So vertrat *Benda* den Standpunkt, daß die primäre Anlage des gesamten Geschlechtsapparates der höheren Wirbeltiere stets weiblich sei, und erklärt den männlichen Typus als eine modifizierte Entwicklungsart des weiblichen auf Grund von besonderen, zurzeit noch unbekannten Einflüssen. *Herbst* hingegen nimmt eine primäre männliche Anlage und fördernde und hemmende Wirkungen der Keimdrüsen auf die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale an.

Diese Hypothesen werden entbehrlich, wenn wir von der sichergestellten Tatsache der ursprünglich indifferenten, daher bisexuellen, echt hermaphroditischen Anlage der Keimdrüse ausgehen und das Vorkommen echter Zwitter in größerem Ausmaße als bisher berücksichtigen.

Heute ist es auch für den Menschen festgestellt, daß echte Zwitter im morphologischen Sinne vorkommen, und zwar gerade in jener Form, welche früher am zweifelhaftesten schien, nämlich solche mit einer echten Zwitterdrüse (Ovotestis).

Nun wird behauptet, daß ein Hermaphroditismus im physiologischen Sinne mit Erhaltung der Funktion der beiden Keimdrüsen bei höheren Wirbeltieren niemals vorkommt. Einzelne Fischarten (Myxine, Serranus und gewisse Karpfen) sind die einzigen Repräsentanten hermaphroditischer Wirbeltiere.

Wenn man unter der Funktion der Keimdrüsen die Spermaabsonderung und die Ablösung von Ovulis versteht, dann ist dieser Satz zweifellos richtig. Berücksichtigt man aber die innere Sekretion, so kann von einem physiologischen Zwittertum auch dann gesprochen werden, wenn sich bei einem Individuum morphologisch das Keimdrüsengewebe beider Geschlechter oder richtiger solcher Gewebselemente, denen wir eine spezifische innere Sekretion zuschreiben, nachweisen lassen. Nach den Berichten der Zoologen und Veterinärärzte finden sich Zwitterdrüsen, d. h. aus Hoden und Eierstockparenchym bestehende Keimdrüse recht häufig. Eine besondere Beachtung verdient die Mitteilung von *Tourneux*, daß neben dem funktionierenden Ovarium eines jeden weiblichen Maulwurfes ein rudimentärer Testikel, d. h. rudimentäre Samenkanälchen mit interstitiellen Zellen vorhanden sind.

Nachdem wir — was noch näher zu begründen sein wird — in den Zwischenzellen des Hodens und vielleicht auch den analogen Zellen des Stroma ovarii mit der größten Wahrscheinlichkeit das innersekretorische Gewebe der Keimdrüsen erblicken dürfen, erscheint durch diese Befunde die Existenz eines physiologischen Hermaphroditismus bei Säugern erwiesen.

Eine exakte anatomische und histologische Untersuchung der Fälle von Pseudohermaphroditismus, die aber einerseits wegen der unbestimm-

baren Lagerung *(Neugebauer)* und andrerseits wegen der undeutlichen histologischen Charaktere solcher Keimdrüsen auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen dürfte, wird uns Aufklärung bringen, ob auch beim Menschen ein wenigstens partieller Zwitterzustand der Keimdrüsen vorkommt. Wäre dies der Fall, dann könnten die heterologen Sexualmerkmale ungezwungen erklärt werden. Man hätte nur anzunehmen, daß sich männliche und weibliche Bildungseinflüsse gegenseitig ausschließen und der Sexualcharakter des Soma sich nach dem Charakter der besser entwickelten und funktionierenden Geschlechtsdrüse richtet. Hierbei müßte aber nicht der Entwicklungsgrad und die Tätigkeit der äußeren Sekretion (Spermatogenese und Eireife), sondern vielmehr dasjenige Gewebe der Keimdrüse berücksichtigt werden, welches die innere Sekretion besorgt.

Nur die Annahme einer hermaphroditischen Anlage des Keimdrüsengewebes und der Abhängigkeit des somatischen und psychischen Sexualcharakters von dem innersekretorisch mächtiger wirkenden Keimdrüsengewebe kann jene Fälle verständlich machen, in welchen bei einzelnen Individuen im Verlaufe des Lebens einzelne Geschlechtsmerkmale oder auch der gesamte Sexualcharakter eine Umänderung erleiden. Es handelt sich hierbei anscheinend um keineswegs seltene Vorkommnisse, die allerdings oft keine entsprechende Beachtung fanden.

Besonderes Interesse verdient der Fall *Friedrich-Grawitz*, welchen neuerdings *Alberti* nochmals beschreibt. Es handelt sich um ein 20jähriges Mädchen mit gut ausgeprägtem, weiblichen Habitus, gut entwickelten Brustdrüsen und regelmäßiger Menstruation, welches unter Aufhören der Menses eine allmähliche Umwandlung in den männlichen Typus erfährt. Unter Schwund des Körperfettes wachsen am ganzen Körper Haare, die früher sehr üppigen und kräftig entwickelten Brüste werden weich, die Kopfhaare werden kurz und dünn, die Stimme tief und es wächst ein dichter dunkler Backen- und Schnurrbart. Drei Jahre später wegen eines Ovarialtumors Operation. Infolge Stieldrehung eines multilokulären Kystoms des Eierstockes ging die Patientin an einer Peritonitis zugrunde.

Es liegen bereits eine Anzahl analoger Fälle von Umänderung der weiblichen Sexualmerkmale in männliche und umgekehrt im späteren Alter nach der Pubertät vor *(Zambini, Freund, Hegar, Wilson, Parhon* und *Goldstein, Hammond, Djemil Pascha)*. Nicht selten sind die Beobachtungen, in welchen ein mehr oder weniger vollständiger Schwund einzelner ausgeprägter Merkmale des einen Geschlechtes und das Auftreten solcher des anderen verzeichnet werden. Zumeist handelt es sich um traumatisch ausgelöste oder idiopathische, pathologische Prozesse an den Keimdrüsen, nach welchen eine solche Umänderung der Sexualcharaktere eingetreten ist.

Besonders beweisend für eine hermaphroditische Anlage der Keimdrüsen und der Abhängigkeit des Sexualcharakters von dem inneren Sekrete jenes Sexualgewebes, welches das Übergewicht erlangt, sind die keineswegs seltenen Fälle, in welchen das physiologische Sistieren der Keimdrüsentätigkeit zu einer wenigstens teilweisen Umänderung der Geschlechtsmerkmale führt. So sieht man in der Menopause nicht gar selten das Auftreten von virilem Charakter, eine tiefe männliche Stimme, mehr oder minder starke Bartentwicklung und Behaarung des Körpers.

Während die Kastration im späteren Alter keine nachweisbaren Änderungen im Sexualcharakter hervorruft, die präpuberale Kastration,

wie wir noch sehen werden, einen Zustand des Infantilismus und nicht des Heterosexualismus bedingt, sehen wir hier beim Funktionsausfall der Ovarien ein Einsetzen andersgeschlechtlicher Zeichen. Es liegt wohl hier die Annahme nahe, daß im ersten Falle, bei der Exstirpation der Keimdrüsen, auch die noch vorhandenen Rudimente des heterosexuellen Gewebes mitentfernt worden sind, während im zweiten Falle gerade diese einen ausschlaggebenden Einfluß auf die Weiterentwicklung von Anlagen erlangt haben, die bei beiden Geschlechtern gegeben sind.

Unter demselben Gesichtspunkte sind die heterologen Geschlechtsmerkmale bei Tieren zu betrachten, die milchgebenden Ziegen- und Schafböcke und die weiblichen Ziegen und Schafe mit Bart und Horn, die geweihtragenden weiblichen Zerviden, die Hahnenfedrigkeit. Arrhenoidie bei Hühnern und die entgegengesetzte Umwandlung, Thelyidie bei Hähnen usw.

Über die Hahnenfedrigkeit stellte *A. Brandt* ausführliche Untersuchungen an. Es zeigte sich, daß weibliche Vögel nicht allein ihr Gefieder ändern, sondern auch sonstige männliche Eigenschaften annehmen, sie krähen, singen und führen die übrigen Weibchen an, wenn ein Hahn fehlt.

Brandt macht darauf aufmerksam, daß Arrhenoidie und Thelyidie bei einigen Vögeln als Regel vorkommen. Beide können unabhängig von einer veränderten Beschaffenheit der Genitalien, als Ausdruck einer selbständigen Variabilität äußerer Merkmale auftreten. Sie zeigen sich aber auch angeboren bei Hermaphroditismus und sonstigen Mißbildungen oder erworben, bei Verlust oder Entartung der inneren Geschlechtsorgane, und zwar am häufigsten als Begleiterscheinung der senilen, von Sterilität begleiteten Degeneration der Ovarien oder Obliteration des Eileiters.

A. Rörig hat in einer Reihe von Abhandlungen die Geweihbildung und ihre Beeinflussung durch die Reproduktionsorgane zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht.

Die Geweihe der männlichen Hirsche sind erworbene sekundäre Charaktere, „nachdem die ursprüngliche Waffe ihrer Vorfahren, starke und hervorragende Eckzähne im Oberkiefer, sich als unzureichend erwiesen hatten, und bei den Brunstkämpfen das Stoßen Stirn gegen Stirn sich herausgebildet hatte“.

Der sexuelle Charakter der Geweihe offenbart sich darin, „daß dieses Kampforgan regelmäßig seine völlige Reife erlangt einige Zeit vor Beginn der Brunstperiode und wieder hinfällig, d. h. abgeworfen wird einige Zeit nach Beendigung derselben“.

An einem reichen, zum größten Teil auch anatomisch-biologisch untersuchten Material weist *Rörig* zuerst nach, daß Geweihlosigkeit und Einstangigkeit die Zeugungsfähigkeit durchaus nicht beeinträchtigt. Geweihlosigkeit kann auch bei abnorm gebildeten männlichen Geschlechtsorganen vorkommen.

Ältere, steril gewordene Weibchen neigen zur Geweihbildung und ebenso Weibchen mit kranken inneren Genitalien. Die Nebenhoden hermaphroditischer Tiere sollen auf die Geweihbildung von größerem Einfluß sein als die Hoden.

Eine befriedigende Erklärung für die Abnormitäten vermag *Rörig* nicht zu geben und schließt seine Abhandlung mit dem Satze, daß die Frage der Ursache der Geweihmißbildung vielleicht noch für lange Zeit ein großes Problem bilden dürfte.

Die Beobachtungen, in welchen die Geschlechtsmerkmale halbseitig differente und zumeist der Keimdrüse derselben Seite entsprechende waren, könnten auch im Sinne der Abhängigkeit der Sexualcharaktere von der Keimdrüse verwertet werden.

Als halbseitige Sexualmerkmale werden die entwickelte einseitige Mamma beim Manne, die einseitige Stange bei Zervidenweibchen angeführt. Wie wenig glaubwürdig solche Berichte sind, geht schon daraus hervor, daß beispielsweise über den Verlust des Geweihes bei Hirschen nach einseitiger Kastration widersprechende Angaben vorliegen. Nach manchen geht der Hirsch seines Geweihes auf derselben Seite verlustig, nach anderen auf der kontralateralen Seite.

Für die Asymmetrie der somatischen Sexualcharaktere wird der von *M. Weber* beschriebene Fall besonders häufig erwähnt. Er sah einen Buchfinken (Fringilla coelebs), der rechts Hoden und männliche Färbung und Befiederung, links Ovarium und weibliche Färbung aufwies. Die Erklärung dieses Naturspieles verursacht zweifellos große Schwierigkeiten. Während *Halban* und nach ihm auch *Pflüger* dieses Tier als halbseitigen Hermaphroditen, und zwar nicht nur in bezug auf die Anlage der Keimdrüse, sondern auch in bezug auf die Anlage seiner somatischen Geschlechtscharaktere auffassen, erblickt *Nussbaum* in diesem Falle einen Beweis für den großen Einfluß der Nerven auf die sogenannten sekundären Geschlechtscharaktere. Die Geschlechtsmerkmale sind im allgemeinen stets symmetrisch auf beide Körperhälften verteilt, doch ist hervorzuheben, daß schon *Virchow* bei dem männlichen Scheinzwitter Katharina Hohmann ausdrücklich betonte, daß die linke Seite, auf welcher sich an den Genitalien die wesentliche Anomalie konzentrierte, auch im ganzen (Extremitäten, Rumpf, Gesicht) weniger entwickelt war.

Die Beobachtungen an menschlichen Kastraten und an solchen im Tierreiche werden endlich als weitere Argumente für die angeborene Anlage der Sexualcharaktere angeführt. Es ist tatsächlich nicht zu bezweifeln, daß zwei Individuen derselben Art, aber verschiedenen Geschlechts, auch wenn sie möglichst früh ihrer Keimdrüsen beraubt werden, weder gleich darauf, noch späterhin eine völlige Identität in ihrem Habitus etc. aufweisen, ja daß sich bei ihnen gewisse Geschlechtszeichen, beispielsweise gewisse Körperanhänge, wie Bart oder Mammae, ihrem ursprünglichen Geschlechte entsprechend entwickeln. Es ist bekannt, daß männliche Kastraten einen, wenn auch spärlichen Bartwuchs aufweisen. Das ist aber ohne weiteres verständlich, wenn man erwägt, daß sexuelle Gewebsdifferenzen schon im Embryonalleben unter dem Einflusse der differenzierten Keimdrüsen entstanden sein können und die bereits bestehenden Anlagen besonderer Merkmale nur weiter wachsen und dann beim Fehlen der Keimdrüse zu einer gewissen, allerdings mangelhaften Ausbildung gelangen.

Ein gleiches gilt für die vielzitierten Versuche von *Oudermanns* an Oeneria dispar und von *Kellog* an Seidenwürmern. Durch Kastration der Raupen konnten die Merkmale des sexuellen Dimorphismus bei den entwickelten Schmetterlingen nicht verwischt werden.

In allen diesen Fällen wurde die Kastration zu einem so späten Zeitpunkte ausgeführt, daß die Möglichkeit zur Entwicklung der Anlagen der somatischen Sexusmerkmale unter dem Einflusse der Keimdrüse bereits stets gegeben war.

Für die Entscheidung der Frage, ob das Soma ein angeborenes Geschlecht besitzt oder nicht, wäre eine Exstirpation der fötalen undifferenzierten Keimdrüse erforderlich. Diesem Postulate entspricht nur das von der Natur ausgeführte Experiment der sogenannten parasitären Kastration bei den Crustaceen.

Es war schon lange bekannt, daß gewisse Krabben von Schmarotzern, welche zu den Isopoden (Asseln), der Familie der Bopyriden, gehören, befallen werden und man hat mit Rücksicht darauf, daß in vollentwickelten männlichen Krabben niemals solche Parasiten zu finden waren, behauptet, daß nur weibliche Tiere diese Schmarotzer beherbergen können. *Giard*, der diese Frage eingehend studierte, fand nun, daß die Einwanderung der Bopyriden schon in frühester Jugend erfolgt, und zwar sowohl in männliche, als auch in weibliche Individuen, und daß der Parasit eine Destruktion der Keimdrüsen des Wirtes herbeiführt. Infolge dieser Gonotomie im frühesten Alter entwickeln sich bei den Wirtstieren keinerlei Geschlechtscharaktere, sie sind dann neutrius generis in jeder Beziehung. Interessanter ist es noch, daß bei manchen Gattungen (Stenorynchus) die auf diese Weise kastrierten Männchen nach einigen Mauserungen in ihrem gesamten Habitus und auch in ihren Instinkten so vollständig den weiblichen Typus annehmen, daß man diese verkrüppelten Männchen lange Zeit als Weibchen angesehen oder gar nicht zur Art gehörig betrachtet hat. Diese merkwürdige Tatsache findet meines Erachtens ihre Erklärung darin, daß die eingewanderten Parasiten nur Weibchen sind, welche im Wirte geschlechtsreif werden, so daß anscheinend hier die weibliche Keimdrüse des Schmarotzers auf die Entwicklung des Sexualcharakters des Wirtes bestimmend einwirkt.

Hier liegt also ein Fall von frühzeitiger Kastration und gleichzeitiger Transplantation der heterosexuellen Keimdrüse vor, welcher die Abhängigkeit der somatischen Merkmale des Geschlechtes von den Generationszellen evident erweist.

Auf Grund der vorgebrachten Daten werden wir wohl mit Berechtigung annehmen dürfen, daß die Merkmale des Geschlechts schon in ihrer Entstehung von der Keimdrüse abhängig sind und daher ganz zutreffend als sekundäre zu bezeichnen sind. Daß die volle Ausbildung derselben nur unter dem Einflusse der Generationszellen erfolgt, wird von keiner Seite bestritten.

Die Abhängigkeit der somatischen Differenzen der Geschlechter von ihren Keimdrüsen wird im Tierreiche durch die periodisch wiederholten Erscheinungen der Brunst, beim Menschen durch die Pubertät evident demonstriert. In der Brunstzeit treten mit der Reife der Generationsorgane gleichzeitig auffällige Veränderungen in der Beschaffenheit und den Leistungen des Körpers auf, die nur so lange bestehen, als die verstärkte Tätigkeit der Fortpflanzungsorgane anhält. Allgemein bekannt ist das lebhafter gefärbte Hochzeitskleid, der reine volle Klang der Stimme, die erhöhte Aktivität und die Liebesspiele der Vögel während der Brunstzeit. Bei anderen Tierarten, z. B. bei den Amphibien, unterscheiden sich Männchen und Weibchen während der Brunstzeit im Frühjahr und Sommer durch gewisse Eigentümlichkeiten. So haben die männlichen Wassersalamander Hautkämme, die Batrachier Daumenschwielen.

Die schönen Versuche von *Nussbaum* haben den sicheren Beweis erbracht, daß bei den periodisch brünstigen Tieren die männliche Keimdrüse durch ihr inneres Sekret nicht nur den Genitalapparat, sondern auch die mit dem Fortpflanzungsgeschäfte in Zusammenhang stehenden Brunstorgane mächtig beeinflußt. Beim braunen Landfrosche, Rana fusca, machen die Samenblasen, die Daumenschwielen und gewisse Vorderarmmuskeln den jährlichen Brunstperioden entsprechende zyklische Veränderungen durch. Diese Brunstorgane schwellen an, hypertrophieren und nach Ablauf der Laichzeit bilden sie sich wieder zurück. Während die einseitige Hodenexstirpation ohne Einfluß auf die Brunstorgane ist, bedingt die Kastration, während der Geschlechtsruhe ausgeführt, daß in der folgenden Brunst keine Hypertrophie dieser Organe eintritt. *Nussbaum* brachte nun solchen kastrierten Froschmännchen Hodenstücke in den dorsalen Lymphsack mit dem Erfolge, daß die Brunstorgane zu hypertrophieren begannen, als wäre das Tier nicht kastriert. Die Hodenstücke heilten nicht ein, sondern wurden allmählich resorbiert. Gleichzeitig verkleinerten sich die Samenblasen, die Daumenschwielen und die Vorderarmmuskeln. Durch diese Versuche ist mit Sicherheit bewiesen, daß aus dem Hoden wachstumsfördernde Stoffe, nach unserer Nomenklatur ein assimilatorisches Hormon an den Organismus abgegeben wird.

Nussbaum hat aus weiteren Versuchen, in welchen nach Durchschneidung des einen Vorderarmnerven während der Brunstzeit weder die Vorderarmmuskeln, noch die Drüsen und Papillen der Daumenschwiele dieser Seite hypertrophierten, sondern nur jene der intakten Seite, den Schluß gezogen, daß das Hodensekret nur auf gewisse nervöse Zentren wirkt, bestimmte Gangliengruppen reizt, die dann vermittelst zentrifugaler Nerven Form- und Stoffwechselveränderungen in den von ihnen innervierten Organen anregen. Dieser Folgerung wird man nicht ohne weiteres zustimmen können. Wie *Pflüger* ausführt, kann man in der durch die Nervendurchschneidung bedingten Lähmung der Motilität, Sensibilität, der vasomotorischen und sekretorischen Nerven schon eine genügende Erklärung für das Ausbleiben der Hypertrophie finden. Es ist zumindest überflüssig anzunehmen, daß die innere Sekretion der Keimdrüse nicht direkt, sondern erst durch Vermittlung des Nervensystems seinen Einfluß auf andere Körperteile geltend macht.

Beim Menschen erlangen die sekundären Sexualcharaktere ihre volle Ausbildung in der **Pubertät,** zu einem Zeitpunkte, in welchem auch die Geschlechtsdrüsen ihre volle Reife gewinnen und das Individuum geschlechtsreif wird. Nach dem früher Gesagten ist es nicht zu bezweifeln, daß die Anlagen der somatischen Merkmale des Geschlechts schon zum größten Teile im Embryo vorhanden waren, daß sie ebenso wie alle anderen Gewebe von der Geburt bis zur Pubertät gewachsen sind.

Auffällig und auf einen innigen Konnex mit den Keimdrüsen hinweisend ist aber die Tatsache, daß manche Geschlechtsattribute erst zu jener Zeit sichtbar werden, wenn die Keimdrüsen durch den Beginn ihrer äußeren Sekretion (Spermabildung, Menstruation, Ovulation) die erlangte Reife manifestieren. Bei Knaben ist die sekretorische Funktionsreife der Keimdrüsen durch die Vergrößerung der Testikel erkennbar, doch nicht scharf markiert. Bei Mädchen zeigt sich die Ge-

schlechtsreife in dem Auftreten der menstruellen Blutungen, welche die Ovulation, d. h. die Ausstoßung des zur Befruchtung geeigneten Eies begleiten. Manche Körperveränderungen in der Pubertät, so das plötzlich einsetzende, auffällig beschleunigte Wachstum des Skeletts, das Auftreten der Scham- und Achselhaare sind beiden Geschlechtern gemeinsam, während andere (Bartwuchs, Veränderung der Stimme, stärkere Behaarung aller Körperteile) nur beim Manne, wieder andere (Brustdrüsen, eigenartige Beckenform, Fettansatz an gewissen Stellen) nur beim Weibe in Erscheinung treten.

Zu den in der Pubertät manifest werdenden sekundären Merkmalen gehört auch die Ausbildung jener nervösen Reflexmechanismen, welche bei der Ausführung des Geschlechtsaktes beteiligt sind. Durch das innere Sekret der Keimdrüsen erlangen die hierbei in Funktion tretenden, anscheinend niederen Zentren des Nervensystems eine spezifische Empfindlichkeit. *Goltz* konnte zeigen, daß der männliche Frosch in der Brunstzeit auf jede Berührung seiner Brusthaut mit dem Umklammerungsreflexe reagiert, auch dann noch, wenn er vorher dekapitiert oder kurz vorher seiner Hoden beraubt wurde. Daß die gesteigerte Reflexerregbarkeit keine allgemeine ist, zeigt sich darin, daß die Muskelkontraktionen nicht durch jeden Tasteindruck, sondern nur durch den spezifischen Hautreiz ausgelöst werden, daß ferner die Reflexbewegung sich nur auf eine bestimmte Muskelgruppe erstreckt.

Zu den Pubertätszeichen gehören ferner nicht nur Veränderungen in der Tätigkeit der niederen Rückenmarkszentren, sondern auch in den Funktionen der Großhirnrinde, die sich durch das Auftreten des Geschlechtstriebes sowie in den psychischen Umwälzungen der Sturm- und Drangperiode dokumentieren.

Die Abhängigkeit aller somatischen und psychischen Merkmale der Pubertät von der Reife der Keimdrüsen wird bereits durch die Koinzidenz wahrscheinlich gemacht, durch die Beobachtung an Kastraten wird sie sicher bewiesen.

Bevor wir uns der Besprechung der Kastrationsfolgen zuwenden, wäre noch in Kürze die sog. **Pubertas praecox** zu erwähnen.

Es liegen in der älteren Literatur und auch aus neuerer Zeit zahlreiche Beobachtungen von vorzeitiger Pubertätsentwicklung besonders beim weiblichen Geschlechte vor. Solche, früher als Kuriosa beschriebenen Fälle, in welchen Mädchen im frühesten Kindesalter menstruelle Blutungen, Entwicklung der Mammae, der Scham- und Achselhaare und ein auffallendes Wachstum aufwiesen, sind in neuerer Zeit wiederholt *(Kussmaul, Ploss, Gebhard, Strassmann, Neurath)* gesammelt und kritisch gesichtet worden. Nach *Neurath* (1909) umfaßt die bisherige Kasuistik von Menstruatio praecox 83 Fälle, die allerdings nur zum Teil nach jeder Richtung hin genau beschrieben sind. Bei männlichen Kindern ist eine vorzeitige Geschlechtsreife bisher in 43 Fällen beobachtet und vielfach fälschlich als Gigantismus infantilis beschrieben worden. Die Ähnlichkeit dieser Fälle mit dem Riesenwuchs ist nur eine scheinbare und durch das frühzeitige Längenwachstum vorgetäuscht. Dem verstärkten Skelettwachstum liegen aber in beiden Fällen differente Vorgänge zugrunde. Die radiologische Untersuchung ergab nämlich bei der Pubertas praecox die Zeichen einer beschleunigten Ossifikation und eines raschen Näherkommens der

epiphysären Ossifikation an jenes Stadium, das zum Schlusse der Epiphysenfugen führt *(Neurath)*. Dieser Befund ist dem der physiologischen Pubertät entsprechend, denn hierbei kommt die Proliferationstätigkeit der Epiphysen bald zum Stillstande. Der Gigantismus in allen seinen Formen ist im Gegensatz hierzu durch die längere Persistenz der Epiphysenfugen und das dadurch ermöglichte andauernde Längenwachstum charakterisiert.

Bei der Pubertas praecox virilis handelt es sich um Knaben im Alter von 3—9 Jahren, die auffallend groß und schwer, in jeder Richtung besonders gut entwickelt sind, dabei alle Zeichen der Pubertät, beginnenden Bartwuchs, Scham- und Achselhaare, tiefe Stimme und insbesonders auffallend große äußere Genitalien sowie Testikel von Pflaumengröße (anstatt ihrem Alter entsprechend bohnengroße) aufweisen. Die psychische Entwicklung dieser Individuen entspricht zuweilen der Pubertätsphase, öfters noch sind Intellektdefekte, ja direkter Schwachsinn vorhanden.

In bezug auf die Pathogenese der Pubertas praecox muß vor allem erwogen werden, ob die vorzeitige Entwicklung der Keimdrüsen das primäre Moment bildet. Seitdem wir wissen, daß eine Reihe von innersekretorischen Organen auf die Ausbildung der Keimdrüsen einen bestimmenden Einfluß ausübt, müssen wir daran denken, daß der Hypergenitalismus und damit auch die vorzeitige Pubertät nur sekundäre Folgen einer primären Erkrankung anderer Organe sein können. Dies gilt von jenen Fällen, in welchen Tumoren der Nebenniere, basale Hirntumoren, besonders solche der Hypophyse oder der Zirbeldrüse vorlagen. Die Hypophysenaffektionen sind häufig mit Wachstumsänderungen im Sinne des Riesenwuchses verknüpft, wobei allerdings zumeist Genitalatrophie besteht. Die bisher beschriebenen Fälle von Tumoren der Zirbeldrüse zeigen neben einem abnormen Längenwachstum eine prämature Genital- und Sexualentwicklung, neben der körperlichen, auch eine geistige Frühreife, eine Pubertas praecox in jeder Beziehung. Auffallend häufig ist der Befund von Nebennierentumoren, in Fällen von geschlechtlicher Frühreife. Von den vorliegenden 17 Obduktionsresultaten und 4 Operationsbefunden betreffen 11 Nebennierentumoren und zwar 9 Mädchen und 2 Knaben *(Bulloch* und *Sequeira, Linser, Adams)*. Allen diesen Fällen gemeinsam ist die übermäßige Körperentwicklung, eine ziemlich hochgradige Fettsucht, körperliche Frühreife mit einem, den geschlechtsreifen Individuen zukommenden Habitus, insbesondere starke Hypertrichosis, während die Tätigkeit der Sexualdrüsen und auch manche sekundäre Sexualmerkmale, wie z. B. bei Mädchen die Brüste, nicht entsprechend entwickelt sind. Vielfach sind auch einzelne heterosexuelle Merkmale besonders ausgebildet.

Wenn man diese Beobachtungen eliminiert, bleiben noch Fälle übrig, die man nicht anders als durch primären Hypergenitalismus entstanden denken kann.

Ein solcher ist der von *W. Knöpfelmacher* (1903 und 1906) demonstrierte Knabe R. K., welcher im 6. Lebensjahre 132 *cm* hoch war und 38·8 *kg* wog. Seine Testikel waren pflaumengroß, die sekundären Geschlechtscharaktere nahezu vollkommen ausgebildet, insbesondere reichliche Schamhaare, ein deutlicher Bartanflug und tiefe Stimme. Die Röntgenuntersuchung *(Schüller)* ergab normale Größe der Sella turcica und das Fehlen von Hirndruckerscheinungen an der Schädelinnenfläche.

Noch instruktiver ist der von *Sacchi* veröffentlichte Fall, einen $9^1/_2$jährigen Knaben betreffend, welcher bis zum Alter von $5^1/_2$ Jahren in körperlicher und geistiger Beziehung völlig normal war und dann eine allmählich zunehmende Umänderung seines ganzen Wesens erfuhr. Es trat ein starkes Knochenwachstum und mächtige Muskelentwicklung ein, die Stimme wurde tief, Scham- und Barthaare erschienen, gleichzeitig war auch eine psychische Umwandlung wahrnehmbar. Im Alter von $9^1/_2$ Jahren war der Knabe 143 *cm* hoch, wog 44 *kg* und hatte einen langen schwarzen Bart, lange Schamhaare und eine starke Behaarung der Brust und der Beine. Der linke Testikel war durch Tumorbildung mächtig vergrößert. Nach Entfernung des erkrankten Hodens, dessen mikroskopische Untersuchung ein Alveolarkarzinom ergab, bildeten sich die Pubertätssymptome allmählich zurück und das betreffende Individuum wurde in körperlicher und psychischer Beziehung ein seinem Alter entsprechender Knabe. In diesem Falle ist der Zusammenhang einer frühzeitigen Pubertätsentwicklung mit dem krankhaft entstandenen Hypergenitalismus ein evidenter.

Bevor wir nun zur Besprechung des Einflusses der Kastration auf die sekundären Sexualcharaktere eingehen, wollen wir uns zunächst mit einem Organ beschäftigen, welches wohl als ausgesprochenes Merkmal des weiblichen Geschlechts gilt, bei welchem aber zugleich der Zusammenhang mit dem Fortpflanzungsprozeß unverkennbar ist. Das ist die **Brustdrüse.** Sie ist bei beiden Geschlechtern schon in der Embryonalanlage vorhanden, beim neugeborenen Kinde auf wenige Gänge in der Nachbarschaft der Brustwarze beschränkt, die aber doch vorübergehend ein als Hexenmilch bekanntes Sekret liefern können.

Ein auffälliges Wachstum der Brustdrüse tritt bei weiblichen Individuen zur Zeit der Pubertät ein, wenn auch diese Größenzunahme in erster Reihe durch Fettanlagerung bedingt ist. Die Vergrößerung der Mamma in der Pubertät bei Knaben ist wohl ausschließlich auf lokalisierte Fettansammlung zurückzuführen. Ebenso dürfte es sich bei vielen Gynäkomasten, d. h. männlichen Individuen mit stark entwickelter Brustdrüse, um Fälle handeln, in welchen hypoplastische oder durch pathologische Prozesse sekundär atrophische Hoden vorhanden sind. Solche Männer sind als Kastraten oder Halbkastraten zu betrachten, bei welchen eine übermäßige Fettentwicklung an gewissen Prädilektionsstellen stattgefunden hat. *Foges* hat einen sehr instruktiven Fall eines solchen scheinbaren Gynaekomasten beschrieben.

Befassen wir uns weiterhin nur mit der weiblichen Brustdrüse, so ist wohl unzweifelhaft, daß ihr Wachstum in der Pubertät von der Keimdrüse beeinflußt wird. Tierversuche zeigen nämlich, daß die Brustdrüse bei im jugendlichen Alter kastrierten Tieren nicht zur Entwicklung gelangt, während nach erfolgreicher Ovarientransplantation ein dem normalen entsprechendes Wachstum der Mammae zu beobachten ist. Daß es hierbei auf das Vorhandensein der Ovarien und nicht, wie man mit Rücksicht auf die gleichzeitige Uterusatrophie vermuten könnte, auf den Uterus ankommt, ist experimentell erwiesen *(Foges)*.

Das bei vielen Frauen zu beobachtende, periodische Anschwellen der Brüste während der Menstruation und das analoge Phänomen während der Brunst der Tiere sind sicherlich auf die innersekretorische Tätigkeit der Ovarien zu beziehen.

Die wichtigsten Veränderungen erfährt die Mamma während und durch die Schwangerschaft. Mit dem Eintritt der Gravidität beginnt ein, als echte Hypertrophie anzusprechendes Wachstum dieser Organe, das dann bis zur Geburt andauert.

Gegen die einst allgemein geltende Anschauung, daß die Graviditätshypertrophie der Mammae durch einen nervös vermittelten Nexus zwischen der Brustdrüse und dem graviden Uterus ausgelöst werde, sind lange schon genügende Argumente beigebracht worden. Es sei hier nur auf den Versuch von *Goltz* und *Ewald* hingewiesen, welche bei einer Hündin nach Exstirpation des ganzen lumbosakralen Markes eine normale Vergrößerung der Brustdrüsen während der Schwangerschaft und tadelloses Sauggeschäft nach der Geburt beobachten konnten. *Ribbert* konnte nach gelungener Transplantation einer Brustdrüse in die Nähe des Ohres beim Meerschweinchen beim Trächtigwerden eine Anschwellung und nach dem Wurf Milchsekretion der eingepflanzten Brustdrüse wahrnehmen.

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß das Wachstum der Milchdrüse während der Schwangerschaft durch einen, auf chemischem Wege wirksamen Reizstoff ausgelöst wird. Die Ursprungsstätte dieses Hormons zu eruieren ist nun die weitere Aufgabe. Mit der Schwangerschaft gehen Veränderungen im Ovarium — Bildung des Corpus luteum verum — und im Uterus — Wachstum der Schleimhaut und der Muskulatur — einher. Überdies wächst der Fötus heran, und es entsteht ein vom fötalen und mütterlichen Gewebe gemeinsam gebildetes, zur Ernährung des Fötus dienendes Organ, die Plazenta. Aus jedem dieser vier Anteile könnte der wirksame Reizstoff entstammen. Durch kritische Sichtung des vorliegenden klinischen Materiales kam *Halban* zu dem Schlusse, daß Ovarium und Uterus als Quellen des Hormons nicht in Betracht kommen können. Erstens entwickelt sich die Mammahypertrophie trotz frühzeitiger Kastration in der Schwangerschaft, so daß kastrierte Frauen sogar ihre Kinder stillen können. Zweitens tritt das Wachstum der Brustdrüsen auch bei Extrauteringravidität mit mangelhafter Uterushypertrophie ein, und die Milchabsonderung kann auch nach Exstirpation des Uterus in der normalen Weise einsetzen.

Die Ursache der Hyperplasie muß demnach im Ei, beziehungsweise entweder im Fötus oder in der Plazenta gesucht werden. Aus der Beobachtung, daß die Graviditätsveränderungen der Mammae auch bei fehlendem Fruchtkörper, z. B. bei Molenschwangerschaft, eintreten, daß sie auch trotz längeren Abgestorbenseins des Fötus erhalten bleiben, schließt *Halban*, daß auch der Fötus mit der Auslösung derselben nichts zu tun haben kann, und er kommt so per exclusionem zu der Folgerung, daß die Quelle des Hormons die Plazenta beziehungsweise der Trophoblast und das Chorionepithel sei. Das Mammawachstum beim Fötus vom 8. Lunarmonat an betrachtet er in derselben Weise als Schwangerschaftsreaktion des fötalen Gewebes auf die Reizwirkung der Plazentarsubstanz.

Halbans Auffassung zufolge liefern Ovarium und Plazenta Stoffe von ganz analogen Fernwirkungen, nur ist der Effekt der plazentaren Substanzen viel intensiver. Während der Gravidität, wenn das Ovarium außer Tätigkeit gesetzt ist, übernimmt die Plazenta die innersekretorische Funktion der Eierstöcke und führt sie potenziert durch.

Starling und *Lane Claypon* haben auf experimentellem Wege versucht, über den Ursprung des in Frage kommenden Hormons Klarheit zu gewinnen. Sie haben jungfräulichen Kaninchen Extrakte von Föten, Ovarien und Uterusschleimhaut subkutan injiziert in der Hoffnung, durch diese Mittel eine Hypertrophie der Brustdrüsen zu erzeugen. Es ist ihnen tatsächlich gelungen, durch Extrakte von Föten in 6 Fällen einen gewissen Grad von Hyperplasie des Drüsengewebes hervorzurufen, während die Versuche mit Auszügen von Uterusschleimhaut, Ovarien und Plazenten erfolglos blieben. In einem Falle kam es nach Zufuhr der wässerigen Extrakte von 160 Föten zur Bildung sezernierender Azini an der Peripherie der Brustdrüse.

Mit Rücksicht darauf, daß *Halban* die Beweiskraft der Versuche von *Starling* bestritt, indem er einerseits auf die ungenügende Anzahl der Versuche und andrerseits auf die Möglichkeit hinwies, daß die Veränderungen der Brustdrüsen der Kaninchen nach Injektion von Fötusextrakten nur Erscheinungen der Brunst darstellen, habe ich in Gemeinschaft mit Dr. *R. Königstein* die Frage einer nochmaligen experimentellen Prüfung unterzogen.

Während unsere Versuche noch im Gange waren, erschien eine Mitteilung von *Foà*, in welcher die Befunde von *Starling* und *Claypon* bestätigt und dahin erweitert werden, daß die das Wachstum anregenden Hormone nicht artspezifisch sind. Bei einem jungfräulichen Kaninchen war nach 35 Injektionen von Extrakten frischer Rinderföten eine Anschwellung der Mammae und an einzelnen Tagen eine milchähnliche Flüssigkeit nachzuweisen.

In unseren Versuchen, welche an anderer Stelle in extenso mitgeteilt werden, zeigte es sich, daß bei jungfräulichen Kaninchen weder die wiederholte intraperitoneale Injektion von Plazentarextrakten, noch die Implantation frischer Kaninchenplazenten in die Bauchhöhle irgendwelche histologische Veränderungen an der Brustdrüse hervorrufen. Bei allen jenen virginalen Tieren, welche Embryonenextrakte intraperitoneal injiziert erhielten, oder denen ein bis mehrere Kaninchenembryonen intraperitoneal implantiert wurden, fand sich eine mehr oder minder starke Entwicklung der Brustdrüsen: zahlreiche Drüsengänge mit oft recht ausgeprägter Verzweigung oder mindestens Knospenbildung; das Lumen der Drüsenschläuche erweitert, in einigen Fällen zelliges Sekret enthaltend; das Epithel meist mehrschichtig, Hyperämie in fast allen Fällen, Bildung von Acinis nur vereinzelt und andeutungsweise; auch die Ausführungsgänge viel stärker entwickelt und erweitert. Diese Veränderungen waren um so deutlicher ausgeprägt, je mehr Extrakt oder Implantationsmaterial dem Tiere einverleibt wurde. Die Drüsenhypertrophie war bei den Injektionstieren stärker, als bei den Tieren, welchen die Embryonen implantiert wurden.

Die experimentelle Prüfung weist somit entgegen der Deduktion von *Halban* den Fötus als die Quelle des wachstumanregenden Hormons der Brustdrüse nach.

In einer Arbeit, welche sich in erster Reihe mit der experimentellen Auslösung der Milchabsonderung bei solchen Tieren befaßt, die bereits geworfen haben und kurze Zeit nach dem Wurfe noch eine persistierende Hyperplasie der Milchdrüsen aufweisen, berichtete neuestens *K. Basch*, daß es ihm bei jungfräulichen Tieren nicht gelungen ist, durch Implantation von Plazentargewebe eine Hyperplasie der Brustdrüse zu er-

zeugen. Nachdem er aber bei einer 1jährigen Hündin, die noch nicht geworfen hatte, nach Einpflanzung der Ovarien einer graviden Hündin unter die Rückenhaut, nach 14 Tagen eine Wucherung der Brustdrüse, nach 6 Wochen eine beträchtliche Vergrößerung derselben und nach 8 Wochen durch Plazentarextraktinjektionen angeregte Milchabsonderung eintreten sah, und bei der mikroskopischen Untersuchung das Bild der vollsezernierenden Milchdrüse, aber einen jungfräulichen Uterus und ganz kleine Ovarien antreffen konnte, gelangt *Basch* zu dem Schlusse, daß die Hyperplasie der Brustdrüse in der Gravidität von chemischen Substanzen abhängt, welche im Ovar zur Entwicklung gelangen und den Boden für eine längere Tätigkeit der Milchdrüse vorbereiten.

Diese Annahme von *Basch* ist mit der durch anderweitige Beobachtungen erwiesenen Hemmung der innersekretorischen Tätigkeit des Ovariums in der Gravidität, vor allem aber mit der Tatsache schwer vereinbar, daß sich die Mammahypertrophie trotz frühzeitiger Kastration in der Schwangerschaft dennoch in vollem Ausmaße entwickeln kann. Daß der Pubertäts- und Menstruationsimpuls zur Vergrößerung der Mamma vom Ovarium ausgehen, ist wohl ohne weiteres zuzugeben; die Quelle des Graviditätsimpulses wird man aber nicht in das Ovar, sondern in erster Reihe in den aus dem befruchteten Ei sich entwickelnden Fötus verlegen müssen.

Bei der Beantwortung der weiteren Frage, warum die Sekretion der hyperplastischen Brustdrüse erst nach der Geburt beginnt, muß wohl zunächst an den Wegfall des Eies, beziehungsweise der ganzen Frucht (Fötus und Plazenta) gedacht werden. Es ist längst bekannt, daß mit dem intrauterinen Absterben der Frucht Milch in die Brustdrüse einschießt und die Milchsekretion beginnt. Dasselbe ist der Fall, wenn in der zweiten Hälfte der Gravidität die Frucht operativ entfernt wird. *Halban* wollte aus den vorliegenden Beobachtungen den Schluß ziehen, daß nicht das Absterben oder die Entfernung des Fötus, sondern die Entfernung der Plazenta das Wesentliche sei, daß die biologische Ausschaltung der Plazenta den Anstoß zur Milchsekretion abgebe. Einen Beweis hierfür sieht er u. a. auch in dem Auftreten der sog. Hexenmilch beim Neugeborenen. Er faßt diese Sekretion als Zeichen der puerperalen Involution der auf die Schwangerschaft reagierenden fötalen Organe auf.

K. Basch erblickt in seinen Versuchen, in welchen es ihm gelang, bei Tieren mit einer, von der vorangegangenen Gravidität persistierenden Mammahypertrophie durch subkutane Injektion von Plazentarextrakt eine zuweilen sehr beträchtliche Milchsekretion hervorzurufen, den Beweis dafür, daß die Auslösung der Milchabsonderung durch einen in der Plazenta gebildeten Reizkörper erfolgt. So interessant und vom Gesichtspunkte einer therapeutischen Verwendbarkeit dieses Plazentasekretins auch wichtig die Versuche von *Basch* sind, eine befriedigende Erklärung des Mechanismus der Auslösung der Milchsekretion nach der Geburt vermögen sie nicht zu liefern. Bei der Annahme der sekretionsauslösenden Wirkung der Plazenta stehen wir vor dem Rätsel, daß dieses Organ während der ganzen Dauer seiner fortschreitenden Entwicklung in der Gravidität keine Sekretion in der Milchdrüse erzeugt und erst in dem Momente, wenn seine Loslösung vom Mutterboden erfolgt, seine sekretionsanregende Wirkung entfaltet. Würde das sekretorische Hormon in der Plazenta produziert, müßte dasselbe auch in der Gravidität wirksam sein. Über diesen Widerspruch kommt

man auch mit der Annahme *(Keiffer, Basch)* nicht hinweg, daß während der Wehentätigkeit eine reichlichere Einschwemmung von Plazentasekret in die mütterliche Blutbahn stattfindet.

Die Erklärung der Sekretion der hyperplastischen Mamma begegnet keinen Schwierigkeiten, wenn man auf Grund der im Allgemeinen Teile entwickelten Anschauungen im Wachstum einen assimilatorischen Stoffansatz erblickt, bei welchem der dissimilatorische Zerfall gehemmt ist. Die wachsende Brustdrüse wird nicht oder nur sehr unvollkommen i. e. Kolostrum sezernieren. Mit dem Wegfall des vom Fötus ausgehenden, assimilatorischen Hormons, also nach der Geburt oder bei der Unterbrechung der Schwangerschaft in der zweiten Hälfte, wird der dissimilatorische Zerfall, d. h. die Sekretion, uneingeschränkt in Erscheinung treten können.

In der Milchdrüse haben wir ein Organ vor uns, welches in der Embryonalanlage bei beiden Geschlechtern vorhanden ist, im Intrauterinleben einen gewissen Entwicklungsgrad erlangt, dann aber als sekundäres Sexualmerkmal des weiblichen Geschlechtes erst unter dem Einflusse der reifenden weiblichen Keimdrüse zur weiteren Ausbildung gelangt. Die mit dem Generationsprozesse in innigem Zusammenhang stehende Funktion der Brustdrüse tritt aber erst dann in Erscheinung, wenn durch den, aus dem befruchteten Ei sich entwickelnden Fötus ein die Hyperplasie der Drüsenelemente auslösendes Hormon geliefert wird und beim Wegfall dieses Reizstoffes die Sekretion einsetzen kann.

Die Folgen der Kastration.

Die operative Entfernung der Keimdrüsen führt zu einer Reihe von Folgeerscheinungen, die sowohl im Tierreiche, als auch beim Menschen sehr eingehend studiert worden sind. Die Folgen der Kastration sind allerdings einigermaßen differente, je nach dem Alter, in welchem das Individuum seiner Geschlechtsdrüsen beraubt wurde.

Die Kastration von männlichen Individuen im jugendlichen Alter gehört zu den frühesten und nach den Sitten des Orients noch jetzt vielfach geübten Operationen. Die zu Nutzungszwecken ausgeführte Verschneidung der verschiedenen Haustiere, Hengste, Stiere, Widder, Hähne und anderer Vögel geschieht gleichfalls im jugendlichen Alter.

Die erste Folge der präpuberalen Kastration ist die mangelhafte Weiterentwicklung des Genitalapparates. Bei der Sektion von Eunuchen zeigen sich die Samenblasen und die Prostata atrophisch und klein. Der Penis schrumpft gewöhnlich nicht, so daß für die Haremshüter aus Vorsicht noch die Amputatio penis hinzugefügt wird. Die Atrophie der Samenblasen und der Prostata ist auch bei Tieren besonders deutlich bei Ratten, welche im Alter von 4—6 Wochen kastriert werden, nachzuweisen *(Steinach)*.

Die Entfernung der Hoden bewirkt aber nicht nur eine Entwicklungshemmung der Prostata, sondern bedingt auch eine Rückbildung des bereits vollentwickelten Organes, wie dies durch zahl-

reiche Tierversuche, besonders aber durch die genauen histologischen Untersuchungen von *Athanasow* bewiesen wurde. Diese Beobachtungen haben den Gedanken nahegelegt, die Kastration zur Behandlung der Prostatahypertrophie als Operationsmethode zu empfehlen und *Ramm* in Christiania war der erste, welcher im Jahre 1893 diese Operation mit gutem Erfolge ausführte.

Auf Grund der seither gesammelten Erfahrungen kann die Kastration tatsächlich als eine zur Heilung oder wesentlichen Besserung der Prostatahypertrophie führende Behandlungsmethode betrachtet werden. Einigermaßen schwierig ist es aber, eine befriedigende Erklärung dieser Heilerfolge zu geben.

Die Hemmung der Entwicklung des noch wachsenden Organes ist ohne weiteres verständlich. Das vom Hoden gelieferte Hormon ist für die normale Ausbildung der Samenblasen und der Prostata unerläßlich notwendig. *Walker* konnte auch zeigen, daß man bei kastrierten Hunden die Prostataatrophie durch subkutane Injektion von Hodensaft verhindern kann. Bei der Prostatahypertrophie, die gewöhnlich zu einem Zeitpunkte in Erscheinung tritt, in welchem die Hodentätigkeit sicherlich vermindert ist, müßte die Annahme einer Hyperfunktion der Hoden in der Richtung ihrer inneren Sekretion gemacht werden. Oder man müßte daran denken, daß der Heilerfolg der Kastration in anderen Momenten begründet sei. Der Wegfall der äußeren Hodensekretion könnte auch zu einer Inaktivitätsatrophie der Anhangsorgane führen. Aus dieser Vorstellung entwickelten sich die einseitige Hodenexstirpation und die Unterbindung, beziehungsweise Resektion des Vas deferens als Operationsvorschläge zur Behandlung der Prostatahypertrophie. Die Erfolge beider Methoden waren aber wenig befriedigend, so daß sie heute vollkommen verlassen sind.

Die Genese der Prostatahypertrophie erscheint bei dem heutigen Stande der Kenntnisse nicht mehr so unverständlich wie früher, als man die äußere und innere Sekretion des Hodens demselben Gewebe, nämlich den spermabereitenden Elementen, zugeschrieben hatte. Seitdem wir wissen, daß das interstitielle Gewebe, die *Leydig*schen Zwischenzellen, als der innersekretorische Anteil des Hodens betrachtet werden kann, ist die Vorstellung zulässig, daß bei der Entstehung der Altershypertrophie der Prostata eine Überproduktion von Hormonen mit einer verminderten äußeren Sekretabsonderung verknüpft sein könnte, daß somit nur die vollkommene Entfernung der Hoden, nicht aber die Unterdrückung ihrer äußeren Sekretion eine Rückbildung der vergrößerten Prostata zur Folge haben kann.

Was nun die männlichen sekundären Geschlechtsmerkmale anlangt, zeigt es sich, daß diese nach der vor der Pubertät ausgeführten Kastration im allgemeinen nur mangelhaft zur Entwicklung gelangen. Aus den Erfahrungen am Menschen und an Tieren der verschiedensten Art geht aber übereinstimmend hervor, daß ein Umschlagen in den heterosexuellen Typus niemals statthat *(Tandler* und *Gross)*, daß die Kastration keine dem anderen Geschlechte zukommende Merkmale verleiht.

So zeigen die Kastraten ein männliches Geschlechtszeichen am Skelett, nämlich die Ausbildung des Margo supraciliaris. Das Becken hat

keinen femininen, sondern infantilen Charakter. Die Behaarung des Körpers ist spärlich, fehlt sogar um die Analöffnung, während Scham- und Achselhaare, wenn auch spärlicher, vorhanden sind. In der Regel ist das Gesicht bartlos, doch zuweilen kann, namentlich im höheren Alter, eine ausgesprochene Bartentwicklung beobachtet werden.

Der Kehlkopf des Kastraten ist kein weiblicher, sondern ein in seinen Dimensionen vergrößerter kindlicher, es fehlt ihm die Prominentia laryngea, er ist nicht verknöchert. Deshalb bewahrt die Stimme ihren kindlichen Charakter, sie ist keine Frauenstimme, sondern ein kindlicher Sopran, welcher erst im späteren Alter die der Mutation entsprechenden Schwankungen in Tonhöhe und Timbre aufweist. Nur der mitunter auffällige, gleichmäßige Fettansatz verleiht dem Kastraten manchmal einen weiblichen Gesamthabitus. Auch die Beeinflussung der Psyche im Sinne einer Umänderung in den andersgeschlechtlichen Typus gehört keineswegs zu den Konsequenzen der Kastration, wenn auch das ruhige, phlegmatische Temperament der verschnittenen Menschen und Tiere auffällig ist.

Für die Feststellung der Abhängigkeit sekundärer Geschlechtscharaktere von der Keimdrüse sind die Hühner äußerst geeignete Objekte. Das männliche Tier, der Hahn, zeigt auffallend differenzierte Merkmale, und durch die Verschneidung jugendlicher Hähne wird zu Nutzungszwecken von alters her der Kapaun erzeugt, bei dem die männlichen Charaktere nur rudimentär vorhanden sind. Durch die grundlegenden Versuche von *Berthold* war zwar die Frage nach dem Zusammenhang von Geschlechtscharakter und Keimdrüse beim Hahn schon im positiven Sinne beantwortet, doch blieb die einwandfreie Beweisführung neueren Versuchen vorbehalten. Zunächst ist von mehreren Seiten (*Rieger*, *Sellheim*, *Foges*) gezeigt worden, daß die Kapaune des Handels nicht für Kapaune der Physiologie, d. h. für Kastraten gelten dürfen, sondern daß sie von den Züchtern durch eine versuchte, aber kaum jemals vollkommen gelingende Kastration und gleichzeitige Entfernung der Anlage der äußeren Merkmale und gehörige Mast erzeugt werden.

Nebenbei bemerkt konnte *Sellheim* auch zeigen, daß die Kastration der Hennen niemals ausgeführt wird. Die vollständige Exstirpation des Eierstockes ist nicht möglich. Die Poularde sind keine kastrierten, sondern vor dem Eintritt der Legereife der Vollmast unterworfenen Hennen, denen das Legerohr, der Ovidukt, durchtrennt wurde, so daß sie die Eier einfach in die Bauchhöhle ablegen.

Der echte Kapauntypus, welcher in einer Verkümmerung des Kammes, der Bartläppchen und Sporen, in der mangelnden Entwicklung der Hals- und Schwanzfedern, in der heiseren Stimme und in der exzessiven Fettbildung sich manifestiert, gelangt nur bei vollständiger Kastration junger Hähne zur Beobachtung. Ob es sich um einen vollständigen Kastraten handelt, kann nur die Sektion mit Sicherheit ergeben. Bei der unvollständigen Hodenexstirpation bleiben die sekundären Charaktere des Hahnes, insbesondere wenn sie eine gewisse Ausbildung erreicht haben, erhalten, sie entwickeln sich auch weiter, wenn nur ein minimales Stück funktionsfähigen Hodenparenchyms zurückgeblieben ist. Ist diese Menge zu gering, dann entwickeln sich die äußeren Merkmale nicht (*Foges*).

Versucht man die Transplantation des ganzen Hodens bei kastrierten Tieren, so mißlingt sie stets, was die negativen Resultate *R. Wagner*s erklärt. Nach *Foges* gelingt es, kleinere Hodenstücke so zur Einheilung zu bringen, so daß sie noch nach Monaten lebende Spermatozoen enthalten. Solche vorher vollständig kastrierte Hähne mit transplantiertem, funktionierendem Hodengewebe bekommen zwar keinen vollständigen Hahncharakter, sind aber auch keine echten Kapaune. Bart und Kamm sind kapaunähnlich, aber das Federkleid, der ganze äußere Habitus mit Ausnahme des Kopfes entspricht dem Hahne. Ob das Fehlen des vollen Hahncharakters auf die Kleinheit des überpflanzten Hodenstückes *(Foges)* oder auf den mangelnden Zusammenhang des Hodenrestes mit dem Vas deferens zu beziehen ist, wie *Nussbaum* meint, ist vorerst noch nicht entschieden. Für die erstere Auffassung spricht aber, daß *A. Löwy* bei Kapaunen durch Fütterung mit Hodensubstanz ein stärkeres Wachstum der Kämme und Bartlappen beobachten konnte, als bei nicht kastrierten Kontrolltieren.

Auch die Beobachtungen über die Kastrationsfolgen bei anderen Tieren (Rindern, Zerviden etc.) zeigen stets nur eine mangelhafte Ausbildung der sekundären Sexusmerkmale, aber niemals ein Umschlagen in den heterosexuellen Typus. Ein kastrierter Hahn wird in seinem Habitus niemals der Henne, ein kastrierter Stier niemals der Kuh ähnlich, ebenso wie ein männliches Individuum niemals den weiblichen Typus erlangt.

Die hinlänglich erwiesene Tatsache, daß die Kastration niemals die positiven Merkmale des anderen Geschlechtes verleiht, sondern nur eine gewisse Fixation infantiler Charaktere zur Folge hat, ist, wie bereits auseinandergesetzt wurde, dem Heterosexualismus bei physiologischem oder pathologisch bedingtem Sistieren der Keimdrüsentätigkeit gegenübergestellt, ein wichtiges Argument für die Annahme einer hermaphroditischen Anlage der Keimdrüsen.

Über die Folgen der Kastration des menschlichen Weibes im jugendlichen Alter vor erreichter Geschlechtsreife besitzen wir nur äußerst spärliche Erfahrungen. Die Berichte *Robert*s aus Ostindien sind in dieser Richtung kaum zu verwerten, denn es handelt sich hierbei nur um Verstümmelungen der äußeren Geschlechtsteile. Aus Tierversuchen *(Hegar, Kehrer)* ist es bekannt, daß, wenn man neugeborenen oder jugendlichen, nicht geschlechtsreifen Tieren beide Ovarien entfernt, der ganze Genitalapparat in der Entwicklung zurückbleibt, insbesondere der Uterus und die Tuben rudimentär bleiben. Nachdem es *Halban* gelungen ist, durch Transplantation der exstirpierten Eierstöcke unter die Haut eine vollkommene Genitalentwicklung zu erhalten, war auch bewiesen, daß der protektive Einfluß der Keimdrüse nicht durch trophische Nerven, sondern durch ein inneres Sekret ausgeübt wird.

Die Kastration der Frauen nach der Pubertät gehört zu den häufig geübten Operationen. Es ist zur Genüge bekannt, daß nach diesem Eingriff regressive Veränderungen der Genitalien, Schrumpfung und Atrophie des Uterus und der Vagina regelmäßig eintreten. Früher erklärte man

diese Kastrationsatrophie durch Wegfall eines im Ovarium gelegenen trophischen Nervenzentrums. Durch die Versuche *Knauers* ist aber festgestellt worden, daß man die Ovarien aus ihrer Verbindung vollkommen loslösen und transplantieren kann, ohne daß danach der Uterus der Atrophie verfällt. Weitere Versuche (*Ribbert*, *Grigorieff*, *Rubinstein, Herlitzka, Marshall* und *Jolly, Carmichael* und *Marshall, Daels* u. a.) zeigten dann, daß schon die Anwesenheit eines Teilstückes des Ovars irgendwo im Körper hinreicht, um das Genitale in voller anatomischer Integrität und funktionellen Leistungsfähigkeit zu erhalten. Nach gelungener, intraperitonealer Ovarientransplantation kann sogar Gravidität eintreten, so daß die Eierstocküberpflanzung bereits beim Menschen mit Erfolg ausgeführt wurde.

Die Implantation artfremder Ovarien ist wiederholt (*Schultz, Katsch, Carmichael* und *Marshall, Bucura*) mit Erfolg versucht worden und es zeigte sich, daß fremde Eierstöcke (z. B. des Meerschweinchens bei einem kastrierten Kaninchen, *Bucura*) nicht nur einheilen, sondern auch funktionieren können, indem sie Follikel zur Reife bringen und die Kastrationsatrophie des Uterus aufhalten. Die Transplantation von Hoden auf ein weibliches Tier gelingt zwar insoferne, als die samenbildenden Gewebselemente erhalten bleiben und sogar Spermatozoen produzieren können, doch ist die männliche Geschlechtsdrüse nicht imstande, die degenerativen Veränderungen am Uterus hintanzuhalten. Der implantierte Hoden übt aber auf den Stoffwechsel des kastrierten weiblichen Tieres doch einen Einfluß aus, indem die Körpergewichtszunahme in diesem Falle eine bedeutend geringere ist, als nach der einfachen Kastration.

Die Kastrationsatrophie des Uterus wird auch durch subkutane Injektionen von Ovarienextrakten, weder von artfremden, noch von artgleichen aufgehalten (*Jentzner* und *Beuthner*). *Bucura* fand, daß nach Verabfolgung von Ovarin bei kastrierten Tieren nicht nur die Muskulatur des Uterus atrophiert, sondern auch ein vermehrter Schwund des interfaszikulären Bindegewebes eintritt. Die Ovarindarreichung verringert nur die Körpergewichtszunahme nach der Kastration.

Der Einfluß des Ovariums auf den Uterus äußert sich weiters auch darin, daß nach dem Sistieren der Eierstocktätigkeit die menstruellen Blutungen beim Weibe und die analogen Zeichen der Brunst bei Tieren aufhören.

Die Abhängigkeit der **Menstruation** vom Ovarium ist schon im 18. Jahrhundert von *Sintema* allerdings ohne direkte Beweise postuliert worden. Erst *Bischoff* konnte auf Grund histologischer Befunde (1844) den Satz aufstellen, daß die Ovulation, d. h. die Reifung und Loslösung eines Eies periodisch zur selben Zeit erfolge wie die Menstruation, so daß die letztere ein Ausdruck für die Ovulation sei. In der Theorie von *Pflüger* (1865) war eine Erklärung dieses Zusammenhanges gegeben. Danach sollten im reifenden Eifollikel Reize angesammelt werden, welche auf nervös-reflektorischem Wege zu einer Blutüberfüllung der Genitalien führen, durch welche es einerseits zum Platzen des Follikels und zur Eiabstoßung und andrerseits zum Blutabgange aus dem Uterus komme.

Durch Versuche von *Strassmann*, dem es gelang, durch Drucksteigerungen im Ovarium bei Hunden brunstähnliche Erscheinungen zu erzeugen, schien die *Pflüger*sche Lehre auch experimentell fundiert.

Doch war durch einzelne Erfahrungen am Menschen und an Tieren die Wahrscheinlichkeit nahegelegt, daß der Zusammenhang der Menstruation und der Brunst mit dem Ovarium auf einer chemischen Korrelation beruht. Durch die Versuche von *Halban* an Affen ist die Richtigkeit dieser Annahme bewiesen worden. Paviane (Cynocephalus) haben eine der menschlichen ähnliche Menstruation. Wurden bei diesen Tieren die exstirpierten Ovarien unter die Bauchhaut verpflanzt und gelangten sie dort zur Einheilung mit normal erhaltener Struktur, dann bestand die Menstruation weiter, sistierte jedoch, wenn die eingeheilten Eierstöcke entfernt wurden. Nach *Marshall* und *Jolly* gelingt es bei kastrierten Hunden durch Implantation brünstiger oder vorbrünstiger Ovarien, sogar durch Injektion der Extrakte solcher Ovarien eine Schwellung der Vulva und andere Zeichen des Brunstzustandes zu erzeugen.

Beim Menschen ist es auch wiederholt *(Cramer, Pankow)* gelungen, durch Reimplantation oder Transplantation der Ovarien die Menstruation zu erhalten.

Die Angabe von *van de Velde*, daß man durch Darreichung von Ovarialtabletten auch im physiologischen Klimakterium menstruelle Blutungen erzeugen kann, wird man wohl mit einiger Skepsis aufnehmen müssen.

Aus den angeführten Daten geht klar hervor, daß die in Keimdrüsen gebildeten und in die Blutbahn abgegebenen Hormone die für die normale Entwicklung, die spätere anatomische Integrität und endlich auch für die physiologische Funktion der Genitalorgane notwendigen Anregungen liefern.

Daß aber von den Genitaldrüsen nicht allein die mit ihnen funktionell verbundenen Organe, sondern auch andere Körpertätigkeiten beeinflußt werden, erhellt aus folgenden Beobachtungen.

Mit der menstruellen Blutung sind zuweilen eine Reihe von nervösen Erscheinungen, die sog. Molimina menstrualia und überdies regelmäßig Schwankungen in verschiedenen Funktionen, wie Körpertemperatur, Puls, Blutdruck und Muskelkraft, verknüpft, so daß man von Wellenbewegungen in den Lebensprozessen des Weibes spricht. Diese Menstruationswellen sind von den periodischen Blutverlusten oder von der Tätigkeit des Uterus bei der Menstruation unabhängig, denn sie bleiben auch nach operativer Entfernung der Gebärmutter für kürzere oder längere Zeit erhalten. Auch Molimina menstrualia sine menstruatione können sich in solchen Fällen zuweilen bemerkbar machen. Die Menstruation und die mit ihr verbundene Welle verschwindet aber mit dem Erlöschen der Ovarialtätigkeit, wie im Klimakterium so auch nach operativer Entfernung der Eierstöcke und in späterer Folge auch nach Uterusexstirpation *(Mandl* und *Bürger)*.

Die Ausfallserscheinungen nach dem Sistieren der Ovarialfunktion, die klimakterischen Beschwerden können, wie zahlreiche klinische Prüfungen ergaben *(Chrobak, Landau)*, durch die interne Darreichung von Ovarialsubstanz günstig beeinflußt werden. Neuestens empfiehlt *Bucura* die Verabreichung von Milch brünstiger Kühe gegen die Beschwerden der natürlichen und künstlichen Klimax.

Die sexuell nicht differenzierten Hormonwirkungen der Keimdrüsen.

Die Keimdrüsen bedingen durch ihre innere Sekretion nicht allein die Entstehung und Ausbildung der sekundären somatischen Sexuszeichen, sondern sie üben auch auf eine Reihe von Organen und auf den gesamten Stoffwechsel einen mächtigen Einfluß aus. Diese tief in die Organisation eingreifende Hormonwirkung steht jedoch allem Anscheine nach mit dem Sexus in keinem Zusammenhang, ist demnach nicht für die männliche oder weibliche Geschlechtsdrüse spezifisch.

In erster Reihe steht die **Beeinflussung des Knochenwachstums** durch die Keimdrüse. Diese ist auf Grund von Beobachtungen am Menschen (Eunuchen und jugendlichen Individuen mit Hodenatrophie) schon von älteren Autoren hervorgehoben worden. *Sellheim* fand, daß die Kastration bei Hähnen auf die Ausbildung des Knochengerüstes modifizierend einwirkt. Es treten Veränderungen sowohl am Schädel, als auch am Becken und den Extremitätenknochen ein, die in einem verstärkten Längenwachstum und Verzögerung der Verknöcherung der Epiphysenknorpel bestehen. Gleichsinnige Knochenveränderungen fand *Sellheim* später auch bei verschnittenen Hunden, Pferden und Rindern und seine Resultate sind von *Poncet, Briau, Pirche, Möbius* und vielen anderen an verschiedenen Tierarten bestätigt worden. *Poncet* fand das ganze Skelett stärker gebildet, den Schädel wie bei den Eunuchen dolichocephal, die Epiphysenknorpel viel länger persistent als bei normalen Tieren.

Aus den Untersuchungen von *Launois* und *Roy*, sowie aus jenen von *Tandler* und *Gross* geht unzweifelhaft hervor, daß auch bei menschlichen Kastraten ein über den Durchschnitt hinausgehendes Längenwachstum, ein Mißverhältnis zwischen Extremitätenlänge und Rumpflänge sowie ein Persistieren der Epiphysenfugen (im Röntgenbilde nachweisbar) über den Zeitpunkt der Norm hinaus besteht.

Nicht nur die operative Entfernung, sondern auch eine hypoplastische Minderentwicklung der Keimdrüsen kann ein längeres Offenbleiben der Epiphysenfugen bedingen, und man kann diese Erscheinung in Zusammenhang mit anderen Persistenzen jugendlicher Eigenschaften passend als Unreife des Organismus (Eunuchoidie) bezeichnen *(Tandler* und *Gross).* In die Krankheitsgruppe des Infantilismus können diese Fälle nicht ohne weiteres eingereiht werden. Denn zum Begriffe dieser Entwicklungsstörung gehört erstens die Kleinheit des Skeletts und weiters die infantilen Dimensionsverhältnisse, langer Rumpf und kurze Extremitäten. Bei der Hypoplasie der Geschlechtsdrüsen müßte man in analoger Weise, wie beim völligen Mangel ein abnormes Längenwachstum, also Hochbeinigkeit und weiters übermäßigen Fettansatz erwarten. Es kämen also hier nur die bereits besprochenen Fälle von infantilem Riesenwuchs in Betracht, welche durch übermäßiges Längenwachstum, mangelhafte sekundäre Sexualcharaktere und geringe geistige Entwicklung charakterisierend sind, und bei welchen die atrophischen Hoden und das Fehlen nachweisbarer Veränderungen an der Hypophyse die Annahme eines primären Hypogenitalismus nahelegen. Von mancher Seite *(Alt, Schüller)* wird der Mongolismus auf eine Einschränkung der Keimdrüsentätigkeit bezogen. Auch bei der allgemeinen hypoplastischen Konstitution *(Bartel)* muß die pathogenetische Bedeutung der verminderten

Keimdrüsentätigkeit erwogen werden, handelt es sich doch hierbei um Individuen mit besonderer Körperlänge, gut entwickeltem Fettpolster und mangelhaften sekundären Sexualmerkmalen.

Veränderungen im Skelett weisen auch darauf hin, daß die Gravidität mit einer Einschränkung der innersekretorischen Tätigkeit des Ovariums einhergeht. Hierher gehört das besondere Längenwachstum jugendlicher Personen in der Schwangerschaft *(Halban)*, die Veränderungen am Becken *(Breuss* und *Kolisko)*.

Nach *Tandler* ist das Tempo der Genitalentwicklung von wesentlichem Einfluß auf das Wachstum des Skeletts. Ebenso wie die Hypoplasie der Keimdrüsen bedingt auch die späte Reife ein stärkeres Längenwachstum, Hochbeinigkeit, während umgekehrt Frühentwicklung des Genitales mit einem frühzeitigen Verschluß der Epiphysenfugen, demnach mit Kurzbeinigkeit einhergeht. Die Prävalenz der Oberlänge gegenüber der Unterlänge bei weiblichen Personen, die geringe Körpergröße der Südländer wären als ein Ausdruck der früheren Geschlechtsreife aufzufassen. Auch bei Tieren sind frühreife Rassen durch die Kürze ihrer Extremitäten ausgezeichnet.

Bei der Pubertas praecox besteht nebst einem beschleunigten Wachstum doch eine frühzeitige Ossifikation mit Verschluß der Epiphysenfugen *(Neurath)*. Bei der Chlorose soll sich die Frühreife in der Kurzbeinigkeit und dem vorzeitigen Verschwinden der Epiphysenfugen manifestieren *(Tandler)*.

Über den Einfluß der vermehrten Zufuhr der Keimdrüsenstoffe auf das Wachstum liegen auch schon einige Angaben vor.

Löwy zeigte, daß die von *Sellheim* beschriebenen Eigentümlichkeiten des Skeletts nicht in Erscheinung treten, wenn man junge Kapaune mit Hodensubstanz füttert, und daß man bei jungen Hühnern durch Fütterung mit Ovarialsubstanz einen vorzeitigen Stillstand des Knochenwachstums erzielen kann. *Dor* und *Maisonave, Parhon* und *Antoniu* sowie *Monziols* konstatierten eine Hemmung der Knochenentwicklung nach subkutanen Injektionen von Hodensaft.

Nach allen diesen Erfahrungen ist ein enger Zusammenhang zwischen dem Knochenwachstum und der innersekretorischen Tätigkeit der Keimdrüsen als sichergestellt zu betrachten. Für die nähere Erklärung dieses Konnexes wäre in erster Reihe in Erwägung zu ziehen, daß das gesteigerte Knochenwachstum nur eine sekundäre Folge der fehlenden Verknöcherung der Epiphysenfugen darstellt, daß somit die Keimdrüsen ein die Verknöcherung anregendes Hormon liefern dürften.

Bemerkenswert sind auch die Beziehungen, welche zwischen den Keimdrüsen und jenen innersekretorischen Organen bestehen, deren Einfluß auf das Knochensystem unzweifelhaft feststeht. Dieser Nexus manifestiert sich darin, daß nach der Kastration Veränderungen dieser Organe, der Schilddrüse, der Thymus und der Hypophyse eintreten, ebenso wie umgekehrt die Entfernung dieser Organe von Alterationen in der Struktur der Keimdrüsen begleitet sind.

So beschreiben *Tandler* und *Gross* bei dem von ihnen sezierten Kastraten eine auffällig kleine Thyreoidea (Gewicht 13 *g* gegenüber 45·8 *g* beim normalen Menschen), sie bestätigen den schon *(Calzolari, Henderson, N. Paton)* bei Tieren erhobenen Befund der längeren Persistenz der Thymus

nach frühzeitiger Kastration. Endlich konnten diese Autoren bei lebenden Skopzen eine im Röntgenbilde nachweisbare, beim sezierten Kastraten meßbare Vergrößerung der Länge, der Breite und Tiefe der Sella turcica, also eine Vergrößerung der Hypophyse antreffen.

Daß die Entfernung der Keimdrüsen eine Größenzunahme der Hypophyse zur Folge hat, ist beim Tier zuerst von *Fichera* (1906) gezeigt worden, dem es auch gelungen ist, diese Vergrößerung durch Injektion von Hodenextrakt in kurzer Zeit zum Rückgang zu bringen.

Nachdem alle diese innersekretorischen Organe, die Schilddrüse, die Thymus und die Hypophyse, ihrerseits auf das Wachstum des Knochensystems gewisse, zum Teil gleichsinnige, zum Teil konträre, in der Gesamtheit sich vielfach komplizierende Einwirkungen ausüben, wird die Beurteilung des direkten Einflusses der Keimdrüsen auf das Skelett sehr erschwert.

Ein gleiches gilt übrigens für die Beeinflussung verschiedener anderer Organsysteme. Nur in einzelnen Fällen kennen wir bereits heute den Weg, auf welchem von den Keimdrüsen ausgelöst eine Veränderung in entfernten Gebieten zustande gebracht wird. So sind wir berechtigt, gewisse an die Akromegalie erinnernde Wachstumserscheinungen in der Schwangerschaft auf einen primären Hypogenitalismus und sekundären Hyperpituitarismus, andere Symptome auf sekundäre Veränderungen in der Thyreoidea zurückzuführen.

Die Keimdrüsen beeinflussen, sei es direkt, sei es unter Vermittlung anderer Hormonorgane indirekt, den ganzen Habitus und viele Tätigkeiten des Körpers. Mit der Reife der Genitalorgane tritt erst der juvenile Habitus, die in der ganzen Körperbeschaffenheit, in der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit zutage tretende Jugendfrische in Erscheinung. Die zunehmende physiologische Verminderung der Keimdrüsentätigkeit ist von den Alterserscheinungen von Seite der Haut und ihrer Drüsen, an den Haaren und Zähnen im Gebiete des Muskel- und Nervensystems begleitet. Nachdem die Kastration schon im jugendlichen Alter vielfach der senilen Degeneration ähnliche Veränderungen zur Folge hat, ist es begreiflich, daß das physiologische Altern sowohl als auch das vorzeitige Altern, der Senilismus, mit einer Hypofunktion der Genitaldrüsen in Zusammenhang gebracht worden sind. Wie schon früher auseinandergesetzt, geht die senile Involution mit regressiven Veränderungen auch in anderen innersekretorischen Organen, speziell in der Schilddrüse einher. Eine einseitige Überschätzung der kausalen Bedeutung einzelner oder mehrerer innersekretorischen Organe bei dem Zustandekommen der Alterskachexie dürfte aber kaum gerechtfertigt sein, nachdem ja die Vorfrage nach der Priorität der Vorgänge heute noch nicht beantwortet werden kann.

Der Einfluß der Keimdrüsen auf den **allgemeinen Stoffwechsel** ist ein sehr bedeutsamer. Die uralte Erfahrung, daß die Kastration zu einem gesteigerten Fettansatz führt, war die Basis für die Verwendung des Verschneidens zu Mastzwecken bei Tieren. Daß die Lokalisation des Fettansatzes von der Keimdrüsenentwicklung sexuell differenziert abhängig ist und zum Teil einen sekundären Geschlechtscharakter darstellt, ist nicht nur in der Pubertät, sondern auch im späteren Leben wahrzunehmen.

Mit der Abnahme der Sexualtätigkeit, bei Frauen in der Gravidität und insbesondere zur Zeit der Menopause, bei Männern im zunehmenden Alter, tritt eine reichlichere Fettablagerung mit einer eigenartigen und für die Geschlechter ziemlich charakteristischen Lokalisation an bestimmten Körperstellen ein. Gewisse Formen der Fettsucht, wie sie manchmal familiär in frühester Kindheit vorkommen und bei Knaben mit femininem Typus, verkümmerten oder kryptorchen Hoden zuweilen mit Imbezillität gepaart anzutreffen sind, wären vielleicht als Folgen einer primären Hypoplasie der Keimdrüsen aufzufassen. Die Differenzierung einer genitalen Fettsucht von der hypophysären Adipositas kann übrigens großen Schwierigkeiten begegnen.

Beim Menschen ist ein auffälliges Fettwerden der männlichen Kastraten nicht immer zu beobachten. Es gibt sogar Fälle von ungewöhnlicher Magerkeit. Immerhin ist unter den Eunuchen und Skopzen der fette Typus ziemlich häufig. Es sind das Kastraten mit einer, den ganzen Körper betreffenden, sehr bedeutenden Fettentwicklung, welche an gewissen Prädilektionsstellen, so an der Mamma, in der Unterbauchgegend, an den Nates und den Hüften zur Ausbildung kolossaler Fettpolster führt. Bei Frauen tritt sowohl nach der Kastration, als auch im Klimakterium, und zwar in beiden Fällen in ungefähr gleichem Prozentverhältnis von 42—52% starker Fettansatz auf.

Um in das Wesen dieses veränderten Ernährungszustandes Einblick zu gewinnen und die Ursache des abnormen Fettansatzes, die man zunächst in den Veränderungen der Lebensweise, der körperlichen und psychischen Leistungen, kurz des ganzen Temperaments vermuten könnte, festzustellen, haben *Löwy* und *Richter* an männlichen und weiblichen kastrierten Hunden den Gesamtstoffwechsel, d. h. den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung bestimmt und gefunden, daß nach der Kastration eine Verminderung des Stoffwechsels, und zwar in dem sehr ansehnlichen Ausmaße von 14—20% pro Körperkilo des ursprünglichen Wertes eintrat und monate-, sogar jahrelang anhielt. Nachdem nicht nur der pro Körperkilo berechnete Stoffumsatz, sondern der Gesamtumsatz ohne Rücksicht auf das Körpergewicht, das ja häufig durch Fettansatz anstieg, erheblich absank, kamen die Autoren zu dem begründeten Schlusse, daß die Abnahme des Stoffwechsels nach der Kastration durch eine Verminderung der Oxydationsprozesse zustande kommt, daß somit die Fettleibigkeit keine Mastfettsucht zu sein braucht, sondern eine konstitutionelle sein kann.

Pächtner (1906) konnte die Resultate von *Löwy* und *Richter* bestätigen. Wenn *Lüthje* in einem Versuche an einem Hund und an einer Hündin zu einem anderen Ergebnis kam, kann man dies ohne weiteres aus dem Umstande erklären, daß auch die Kastrationsfettsucht nicht jedesmal, sondern nur in der Hälfte der Fälle zur Beobachtung gelangt. Auch in der Feststellung von *L. Zuntz*, der bei vier kastrierten Frauen nur in einem Falle eine Herabsetzung des Ruhegaswechsels konstatieren konnte, wäre kein Widerspruch gegen die Anschauung von *Löwy* und *Richter* zu finden, denn auch seine Versuchspersonen sind nicht fettleibig gewesen. Sie wird besonders gestützt durch den Nachweis, daß es gelingt, durch subkutane oder stomachale Einverleibung von Ovarial- oder Hoden-

substanz den gesunkenen Stoffwechsel wieder zu heben, ja sogar um 30—50% über die Norm emporzutreiben. Die Zufuhr derselben Substanz bei normalen, geschlechtsreifen Tieren ist in bezug auf den Stoffwechsel völlig wirkungslos. Bei Kastraten, und zwar sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen erwies sich die Ovarialsubstanz erheblich wirksamer, während die Hodensubstanz auf männliche Tiere schwach, auf weibliche gar nicht wirkte.

In bezug auf die Einwirkung der Keimdrüsen auf den Eiweißumsatz geht aus den exakten Versuchen von *Lüthje*, *Neumann* und *Vas* und anderen hervor, daß die Kastration zu keinem Zeitpunkte zu einer Veränderung des Eiweißstoffwechsels führt, daß ferner die von einzelnen Autoren beobachtete Mehrausscheidung von Stickstoff nach Zufuhr von Ovarialsubstanz auf die vermehrte Zufuhr von N-hältigem Material zurückzuführen ist.

Diese Untersuchungen zeigen somit, daß die auf die Einverleibung von Keimdrüsensubstanzen folgende Steigerung des Gesamtumsatzes durch den Zerfall von stickstofffreiem Körpermaterial allein bedingt ist.

Mit Rücksicht auf die Beziehungen, welche zwischen den Keimdrüsen und der Osteomalazie angenommen werden, ist auch der Einfluß dieser Organe auf den Kalk- und Phosphorsäureumsatz von Interesse. Die vorliegenden Untersuchungen haben aber keine eindeutigen Ergebnisse geliefert. Es wird von einer Verminderung der Ca- und P-Ausfuhr nach der Kastration und einer Steigerung nach Ovariensubstanzverfütterung berichtet (*Curatolo* und *Tarulli*, *Neumann* und *Vas*), während andere (*Falk* und *Schulz*, *Lüthje*) einen Einfluß auf den Stoffwechsel des Kalks, der Phosphorsäure und der Magnesia nicht nachweisen konnten.

Der Befund *Heymanns*, daß bei ovariektomierten Ratten eine starke, mit der Zeit sich noch verstärkende Abnahme des Gesamtphosphorsäuregehaltes, vornehmlich der Knochen nachzuweisen sei, steht vorläufig im Widerspruch mit der Tatsache, daß bei der Osteomalazie die Kastration eine Hemmung der Einschmelzung der Knochensubstanz und auf diesem Wege Heilung herbeiführt.

Die heute noch völlig ins Dunkel gehüllte Pathogenese der Osteomalazie soll hier nur kurz gestreift werden. Die Theorie von *Fehling*, der zufolge die Ursache dieser Erkrankung eine pathologische Hyperfunktion der Ovarien sei, schien zwar durch die Beobachtungen des günstigen Einflusses der Kastration gestützt, wurde aber wesentlich erschüttert durch die wiederholte Feststellung, daß im Ovar bei der genauesten histologischen Untersuchung weder am Follikelapparat, noch am Keimepithel oder am Corpus luteum irgend eine spezifische Veränderung bei der Osteomalazie nachzuweisen war. *Wallart* fand neuestens eine besonders starke Entwicklung der interstitiellen Stromazellen bei Fällen von Osteomalazie, auch bei nicht vorhandener Gravidität.

Der Nachweis der Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen innersekretorischen Organen, speziell zwischen Eierstock und Schilddrüse, sowie Nebenniere führte zu der Hypothese der thyreogenen beziehungsweise epinephrogenen Genese der Osteomalazie. Die erstere ist von *Hoenicke*

(1904) aufgestellt und dann von *Parhon* und *Goldstein* näher ausgeführt worden. Wie ungenügend fundiert aber diese Hypothese im ganzen ist, geht schon daraus klar hervor, daß eine Entscheidung der Frage, ob es sich bei der Osteomalazie um einen Hyper- oder Hypothyreoidismus handelt, nicht getroffen werden kann.

Nach schlimmer steht es mit der, vor allem von *Bossi* propagierten Lehre, welche die Pathogenese der Osteomalazie in einer Affektion der Nebennieren sucht. Die Beziehung der Nebenniere oder richtiger Nebennierenrinde zu den Keimdrüsen wird durch einige Beobachtungen nahegelegt. Für einen direkten Einfluß dieses Organes auf den Stoffwechsel der Knochen dürften sich kaum irgendwelche Anhaltspunkte finden. Was aber auf Grund eigener Erfahrungen entschieden bestritten werden muß, ist die Angabe von *Bossi*, daß die totale oder partielle Epinephrektomie bei Tieren zu irgendwelchen Erscheinungen am Skelett führt, welche der Osteomalazie des Menschen an die Seite gestellt werden könnten. Die einzige Stütze der Anschauung von *Bossi* bilden die von ihm selbst und auch von anderen Beobachtern konstatierten, günstigen therapeutischen Wirkungen von subkutanen Adrenalininjektionen bei der Osteomalazie. Es muß aber vorerst dahingestellt bleiben, ob diese Effekte nicht eher in den pharmakodynamischen Wirkungen des Adrenalins, als in der pathogenetischen Bedeutung der Nebenniere ihre Erklärung finden.

Bei dem heutigen Stande der Kenntnisse können wir in der Osteomalazie den Ausdruck einer Erkrankung bestimmter innersekretorischen Organe nicht erblicken, sondern nur vermuten, daß hierbei vielleicht mehrere derselben und unter ihnen in erster Reihe das Ovarium (nach *Bucura* vielleicht auch das Parovarium) und mit Rücksicht auf das Vorkommen der Krankheit bei Männern auch der Hoden eine Rolle spielen.

Der zwischen Ovarialtätigkeit und Chlorose postulierte Zusammenhang veranlaßte Untersuchungen über den Einfluß der Kastration auf die Blutbeschaffenheit.

Während *Pinzani* an kastrierten Hündinnen eine Zunahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen gefunden haben will, sah *Lüthje* keine Veränderungen dieser Bestandteile. *Breuer* und *Seiler* fanden in sorgfältigen Untersuchungen an Hündinnen, welche beim Beginn der Geschlechtsreife kastriert wurden, regelmäßig einen starken Abfall des Hämoglobingehaltes und der Zahl der Erythrozyten, der erst im Verlaufe von einigen Monaten wieder ausgeglichen wurde. In den Tierexperimenten sank im Gegensatz zur menschlichen Bleichsucht der Farbstoffgehalt stets parallel zur Zahl der Blutkörperchen.

Die Chlorose ist jene Krankheit, bei der den Ovarien schon von altersher eine pathogenetische Bedeutung zuerkannt und eine auf nervösem oder humoralem Wege im ganzen Organismus sich äußernde Ovarienanomalie vermutet wurde. Schon die großen Ärzte des Altertums, *Hippokrates, Galen, Avicenna,* vertraten ähnliche Anschauungen. Heute ist die Annahme, daß bei der Chlorose eine der Äußerungsformen der Abänderung der innersekretorischen Keimdrüsentätigkeit vorliegt, wohl allgemein anerkannt. Doch die Art der Funktionsstörung — ob Hypo- oder Hyperfunktion — ist völlig im Dunkeln. Als Zeichen einer genitalen Frühreife kann das radiologisch

festgestellte frühzeitige Verschwinden der Epiphysenfugen angeführt werden *(Tandler)*. Von den in neuester Zeit geäußerten Meinungen verdienen jene ein besonderes Interesse, in welchen auf die besondere Bedeutung einzelner Gewebselemente des Ovariums hingewiesen wird. Nach *Wallart* steht die innere Sekretion der sogenannten interstitiellen Eierstockdrüse mit der Blutbildung in Zusammenhang, während nach einer Hypothese von *Villemin* die Chlorose eine Intoxikation durch das, mit der menstruellen Blutung nicht zur Ausscheidung gelangte innere Sekret des Corpus luteum darstellt. Es wird hierbei an den Gehalt der gelben Körper an Lipoiden und die hämolytische Wirkung dieser Substanzen gedacht. Daß auch eine polyglanduläre Genese der Chlorose von mancher Seite behauptet wird, sei der Vollständigkeit halber erwähnt.

Keimdrüsenextrakte.

Wenn wir die Wirkung der Keimdrüsenstoffe noch besonders erörtern, so geschieht es aus dem Grunde, weil die eigenartigen Einwirkungen der Hodenextrakte der erste von *Brown-Séquard* angeführte Beweis für die innere Sekretion waren.

Mit diesem Liquide testiculaire sind dann zahlreiche therapeutische Versuche angestellt worden. Der wissenschaftliche Wert der hierüber vorliegenden, kaum übersehbaren Berichte ist ein äußerst geringer. Dasselbe gilt von dem von *Poehl* dargestellten Spermin. Diese Substanz soll mit der von *Schreiner* zuerst im Sperma gefundenen Base, deren phosphorsaure Salze schöne Krystalle bilden, die aber auch in den verschiedensten Organflüssigkeiten anzutreffen sind, nicht identisch sein, sondern die Formel $C_5H_{14}N_2$ aufweisen. Nach den marktschreierischen Anpreisungen des Darstellers und seiner Fabrik soll dieses „Sperminum *Poehl*“ als „physiologischer Katalysator“, als Ferment der intraorganen Oxydationen wirken und als solches das Allgemeinbefinden, die Muskelkraft, die Herztätigkeit, den Schlaf und Appetit bessern, vor allem aber die Sexualfunktionen erhöhen. Exakte, mit der durchaus nötigen Kritik durchgeführte Untersuchungen liegen aber bisher nicht vor. Soweit mit dieser, vielfach in der ärztlichen Praxis in Anwendung stehenden Substanz gewisse Wirkungen erzielt worden sind, muß stets die suggestive Aktion solcher therapeutischen Maßnahmen berücksichtigt werden.

Die Einwirkung des Hodenextraktes auf die Muskelleistungen ist allerdings durch einwandfreie Versuche von *Zoth* und *Pregl* (1896) erwiesen. Diese Autoren haben auf die systematische Vermeidung jeder Fehlerquelle, insbesondere auch der Suggestion Rücksicht genommen und feststellen können, daß die subkutane Injektion von orchitischem Extrakt, wochenlang fortgesetzt, allein zwar keine Steigerung der muskulären Leistungsfähigkeit hervorruft, doch in Kombination mit gleichzeitiger Muskelübung zu einer sehr bedeutenden, bis zu 50% gehenden Zunahme der ergographisch, sowie in Hantelversuchen gemessenen Muskelleistung führt.

Die sonstigen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe haben wir bereits kennen gelernt und gesehen, daß im allgemeinen durch Zufuhr solcher Extrakte die Ausfallserscheinungen behoben, der Stoffwechsel und einzelne Organleistungen gesteigert werden können.

Nach den Untersuchungen von *G. Loisel* enthalten die Extrakte der Hoden und Ovarien von Fischen, Fröschen, Vögeln und Säugetieren giftige Substanzen und können subkutan injiziert schwere Krankheitserscheinungen und den Tod der Versuchstiere (Frösche, Kaninchen) herbeiführen. Auch das Vogelei, und nach *Lambert* die Extrakte des Corpus luteum entfalten bei Fröschen, subkutan injiziert, giftige Wirkungen.

Auffallend sind die Schädigungen, welche die artfremden und zum Teil auch artgleichen Ovarienextrakte bei wiederholter subkutaner Einverleibung an dem Follikelapparat normaler Tiere erzeugen. Es kann hierbei zu einem völligen Untergang der Follikel kommen, während das übrige Ovarialgewebe unverändert bleibt *(Bucura)*.

Die von einigen Autoren mitgeteilten Wirkungen der Keimdrüsenextrakte auf die Zirkulation normaler Tiere dürften kaum als physiologische Effekte aufzufassen sein. Nach *Baum* soll das Spermin eine lokale Gefäßerweiterung hervorrufen. Nach *Hallion* erzeugen Extrakte getrockneter Ovarien in der Menge von 5 *mg*, intravenös injiziert, bei Hunden eine Senkung des arteriellen Blutdruckes mit Abnahme des Volumens der Niere und der Nasenschleimhaut, während zur gleichen Zeit die Schilddrüse nach einer vorübergehenden Volumsverminderung eine starke Volumszunahme aufweist, die durch eine aktive Gefäßerweiterung bedingt sein soll. *Hallion* betrachtet die vasodilatierende Aktion der Ovarialextrakte auf die Glandula thyreoidea als eine spezifische. Bei der sorgfältigen Prüfung von verschiedenartig bereiteten Extrakten aus Eierstockgewebe auf etwaige hämodynamische Wirkungen konnte ich mich von der Richtigkeit dieser Angaben nicht überzeugen. Denn ich konnte niemals spezifische, sondern stets nur solche Effekte wahrnehmen, welche auf das Vorhandensein von gerinnungsfördernden Substanzen in diesen Extrakten hinwiesen.

Von Interesse ist noch die Angabe von *Serralach* und *Pares*, daß das innere Sekret des Hodens auch beim sogenannten genito-vesikalen Reflex eine Rolle spielt. Bekanntlich tritt bei der Samenejakulation ein muskulärer Verschluß des Blasenhalses und eine Erschlaffung der Blasenwand ein, so daß die Kapazität der Blase vermehrt, ihre Entleerung jedoch verhindert wird. *Serralach* und *Pares* fanden, daß die intravenöse Injektion einer Glyzerinemulsion des Hodens die gleichen Veränderungen an der Harnblase erzeugt, wie der genito-vesikale Reflexvorgang.

Die naheliegende Frage der chemischen Konstitution der Keimdrüsenhormone ist bisher kaum noch in Angriff genommen worden. Die Untersuchungen von *A. Löwy* bilden die ersten Anfänge. Sie zeigen, daß es sich bei der wirksamen Substanz der Ovarien um äußerst labile Körper handeln muß. Während die Trockensubstanz auch nach Ätherextraktion die besten Wirkungen aufweist und Glyzerinauszüge noch stark wirksam sind, erweisen sich Auszüge mit physiologischer Kochsalzlösung schon erheblich schwächer, nach Säurefällung nur unsicher wirksam. Alkohol scheint das wirksame Prinzip zu zerstören.

Im Hodenextrakte sollen nach *Dixon* (1901) die wirksamen Bestandteile einerseits Nukleoproteine, andrerseits gewisse toxische Basen sein. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte *Loisel* bei den Ovarien und Hoden verschiedener Tierarten.

Die innersekretorischen Gewebselemente der Keimdrüsen.

So lange bekannt die chemisch-korrelative Tätigkeit der Keimdrüsen auch ist, die nähere Frage, ob diese innere Sekretion einem histologisch differenzierbaren Anteile der Organe zugeschrieben werden könne, und welche Gewebselemente hierbei in Betracht zu ziehen sind, ist doch erst jüngsten Datums. Denn sie ist erst vor ungefähr einem Dezennium zum erstenmal aufgeworfen und erst in den letzten Jahren näher diskutiert worden. Bis dahin war zwar nicht näher begründet, doch stillschweigend angenommen worden, daß die sekretorischen Elemente der Keimdrüsen einerseits ihr spezifisches Sekret produzieren und durch die Ausführungsgänge zur Ausscheidung bringen und andrerseits auch eigenartige Stoffe bereiten, welche durch die Lymph- oder Blutgefäße in den Kreislauf gelangen und Fernwirkungen entfalten. Die Keimdrüsen galten als ein typisches Beispiel für die zweiflächigen Drüsen, in welchen die epithelialen Drüsenzellen sowohl die äußere als auch die innere Sekretion verrichten. *Nussbaum* vertrat noch 1906 in bezug auf den Hoden die Anschauung, daß die generativen Anteile desselben als die Produktionsstätten des Hormons anzusehen sind. Er dachte mit Rücksicht auf das Zusammentreffen der Entwicklung der Brunstorgane mit der lebhaftesten Entwicklung der Samenzellen vor allem an das Sekret der Spermatogonien, die Spermatiden, welche zur Zeit der Brunst den Stoff bilden sollten, welcher das Wachstum der Samenblasen und der sonstigen Brunstorgane auslöst.

Es waren allerdings in den Hoden außer den sekretorischen Zellen der Tubuli seminiferi noch andere morphologische Elemente schon lange bekannt, doch kamen diese in Anbetracht ihrer Genese und Struktur für eine etwaige sekretorische Tätigkeit zunächst nicht in Frage. Erst die aus eingehenden vergleichend-morphologischen Studien gewonnenen Erkenntnisse, welche wir in erster Reihe *Bouin* und seinen Mitarbeitern verdanken, ermöglichten eine nähere biologische Differenzierung der in der männlichen Keimdrüse vorhandenen Formelemente.

Bei den Ovarien stand die Frage nach dem innersekretorischen Anteile einigermaßen günstiger. Es wurde zwar auch hier zunächst die zweifache Tätigkeit der generativen Abschnitte angenommen, doch war mit Rücksicht auf die Persistenz des Follikelapparates nach vollzogener Ovulation die Vorstellung zulässig, daß der letztere seiner innersekretorischen Funktion erst von diesem Zeitpunkte an, also nicht gleichzeitig, sondern der äußeren Sekretion nachfolgend obliege. Dem nach dem Follikelsprung zurückbleibenden Corpus luteum epithelialer Abstammung konnte wohl nach Bau und Genese zuerst von *Prénant* (1898), dann von *Born* und *Fraenkel* der Charakter einer Drüse mit innerer Sekretion zugeschrieben werden. Erst später wurde eine andere histologisch schon lange bekannte, doch erst von *Limon* (1902) näher studierte Gewebsformation bindegewebigen Ursprungs im Eierstocke gleichfalls von *Bouin* auch als innersekretorische Drüse angesprochen.

Betrachten wir nunmehr die in Frage kommenden Gewebselemente näher, wobei es sich empfehlen wird männliche und weibliche Keimdrüsen gesondert zu besprechen.

Hoden. Außer dem germinativen Anteile, den Tubuli seminiferis, welche neben den Samenzellen (Spermatogonien, Spermatozyten 1. und 2. Ordnung,

Spermatiden und Spermien) noch das Synzytium der *Sertoli*schen Zellen beherbergen, findet man in den Hoden aller Säugetiere eigenartige Formelemente, welche als **interstitielle oder Leydigsche Zwischenzellen** bekannt sind. Die letzteren bildeten bereits den Gegenstand vielfacher Untersuchungen, aus welchen hervorging, daß diese Zellen durch besondere genetische und strukturelle Merkmale gekennzeichnet sind. Sie erscheinen bereits in einer frühen Embryonalphase in der Keimstockanlage noch bevor die Samenzellen ihre zytologischen Charaktere erlangt haben, und sind mesodermalen Ursprungs. In ihren zytoplasmatischen Einlagerungen (osmierbare und mit Hämatoxylin-Kupferlack *(Regaud)* färbbare Körnchen, azidophile und basophile Granula, Pigmentkörnchen, eigenartige Zellkristalle) weisen sie eine strukturelle Ähnlichkeit mit sezernierenden Drüsenzellen auf. Sie liegen in dem die Samenkanälchen trennenden interstitiellen Gewebe bald in geringer Anzahl, bald besonders wenn die minderentwickelten oder atrophischen Samenkanälchen weitere Spalträume übrig lassen, in ausgedehnteren Lagern.

Diese Zwischenzellen wurden ganz allgemein als trophische Gewebselemente aufgefaßt, deren funktionelle Bedeutung in der Aufnahme von Nährmaterial aus den Blutgefäßen und Abgabe an die *Sertoli*schen Zellen bestehen sollte. Diese Anschauung erhielt in dem von *Regaud* (1901) erbrachten Nachweise einer Passage von Substanzen aus den interstitiellen in die *Sertoli*schen Zellen eine neuerliche Stütze. Nur *Reinke*, welcher im menschlichen Hoden den Übertritt der von ihm beschriebenen Zellkristalloide in kapillare Lymphgefäße feststellen konnte, äußerte bereits 1896 die Meinung, daß die *Leydig*schen Zwischenzellen ein inneres Sekret produzieren dürften, welches bei der Erzeugung des Geschlechtstriebes eine wichtige Rolle spielt. Dieser Gewebsformation haben dann auch *Regaud* und *Policard, Loisel, Mosselmann* und *Rubay* die Funktion der inneren Sekretion der Hoden zugeschrieben, doch erst *Bouin* und *Ancel* bezeichneten sie mit dem Namen der „Glande interstitielle du testicule“ und traten in einer Reihe von Arbeiten (1903—1904) die Beweisführung für die Hypothese an, daß diese interstitielle Drüse alle jene Funktionen vollführe, welche man bishin der inneren Sekretion des ganzen Hodens zuerkannt hat.

Ihre scharfsinnigen Argumente waren einerseits aus den Beobachtungen an kryptorchen Hoden, andrerseits aus Experimenten gewonnen. Die große Mehrzahl kryptorcher Testikel (beim Menschen, Schwein, Pferd, Hund, Hammel) ist nicht nur dystop, sondern zeigt bei der histologischen Untersuchung ein vollständiges Fehlen der Spermatogenese, aber wohl erhaltene *Sertoli*sche Zellen in den Samenkanälchen und mehr oder minder gut entwickelte interstitielle Zellen. Die Sterilität bilateral kryptorcher Tiere ist den Züchtern schon lange bekannt, sie sahen aber zugleich, daß solche Tiere einen unverminderten, zuweilen sogar einen gesteigerten Geschlechtstrieb und in ihrem Habitus alle männlichen Sexualmerkmale ausweisen können. Die äußeren Genitalien und die Anhangsdrüsen sind vollkommen entwickelt. Besteht nur einseitige Kryptorchie, und entfernt man den normalen Hoden, dann wird das Tier steril, behält aber sein maskulines Exterieur und Naturell. Im Gegensatze zu den vollkommenen verschnittenen Walachen nennt man solche doppelseitig kryptorche oder einseitig kryptorche und auf der anderen Seite kastrierte Pferde Klopfhengste. Auch beim

Menschen zeigen die untersuchten Fälle von Kryptorchismus normal entwickelte äußere Genitalien und männliche sekundäre Merkmale.

Alle späteren histologischen Untersuchungen kryptorcher Testikel bei Tieren und beim Menschen (*Felizet* und *Branca*, *Cunnéo* und *Lecène, Nielsen, Tandler* u. a.) bestätigen den Befund der fehlenden Spermatogenese, der mangelhaften Ausbildung der Samenkanälchen und der anscheinend normalen Entwicklung der interstitiellen Zellen.

Im Tierexperiment erzeugt die Ligatur des Ductus deferens analoge Folgen im Hodengewebe. Es sistiert zunächst die Spermatogenese, die Spermatozyten und späterhin auch die Spermatogonien degenerieren und verschwinden nach einigen Monaten. Das Synzytium Sertoli der Tubuli seminiferi bleibt zunächst erhalten, die *Leydig*schen Zellen bewahren ihre morphologische Integrität. Der Eingriff bedingt aber keine Veränderung in den Äußerungen des Geschlechtstriebes, sowie in der Ausbildung der sekundären Sexuszeichen. Die von manchen Tierärzten an Stelle der Kastration bei Pferden ausgeführte Ligatur des Vas deferens blieb insoferne erfolglos, als die Tiere ihren Hengstcharakter behielten. Dieselbe Erfahrung konnte man auch einigemal machen, als man bei kryptorchen Tieren an Stelle des Hodens den mächtig entwickelten Nebenhoden entfernte.

Nach *Shattock* und *Seligmar* verhindert der Verschluß der Vasa deferentia beim Schaf und Geflügel die volle Entwicklung sekundärer Geschlechtscharaktere nicht.

Die Beobachtungen der menschlichen Pathologie sprechen auch für die *Bouin*sche Lehre. Sie zeigen, daß schwere Alterationen der Epididymis (Tumoren, zur Verödung der Samenableitungswege führende Entzündungen) weder auf den Geschlechtstrieb noch auf die Entwicklung und das Bestehenbleiben männlicher Merkmale des Körpers hemmend einwirken.

Diese Feststellungen beweisen, daß die Hormonwirkung des Hodens nicht von dem generativen Abschnitte ausgehen. Zur Entscheidung der weiteren Frage, welche der nunmehr in Betracht kommenden Gewebsformationen — die *Sertoli*schen Zellen oder die *Leydig*schen Zellen — dieser Funktion obliegen, haben *Bouin* und *Ancel* auf experimentellem Wege eine Trennung dieser Anteile herbeizuführen versucht. Ihr Gedankengang war der folgende. Beim Hoden tritt ebenso wie bei allen anderen paarigen Drüsen nach Entfernung der einen Drüse eine kompensatorische Hypertrophie des Paarlings ein. Sie betrifft voraussichtlich gleichmäßig das äußerlich und innerlich sezernierende Gewebe. Unterbindet man aber am hinterlassenen Hoden den Ductus deferens und zerstört auf diese Weise den samenbildenden Anteil vollkommen, während das hormonbildende Gewebe hier zurückbleibt, dann wird die kompensatorische Hypertrophie sich nur in jenen Zellen manifestieren, welche jetzt noch eine Funktion in verstärktem Ausmaße vollführen. Die Versuche an Kaninchen zeigten nun, daß etwa 6 Monate nach dem Eingriff (einseitige Kastration, Ligatur des Ductus deferens auf der anderen Seite) der zurückgelassene Hoden stark verkleinert erscheint, die Samenkanälchen noch einige Spermatogonien und unveränderte Sertolizellen enthalten, während die interstitielle Drüse eine mächtige Entwicklung und Zeichen sekretorischer Hyperaktivität aufweist. Nach 10—12 Monaten erscheinen die Samenkanälchen stark geschrumpft, die Sertolizellen degeneriert und der ganze Hoden besteht fast ausschließlich aus den stark hyperplastischen interstitiellen Zellen.

Daß der Verschluß des Vas deferens bei längerem Bestande zu einem degenerativen Untergang der Sertolizellen führt, konnte auch *Tournade* an Ratten nachweisen.

Im gleichen Sinne sprachen auch die Untersuchungen an Schweinen mit unilateraler Kryptorchie, denen im jugendlichen Alter der zweite normale Hoden exstirpiert wurde. Der kryptorche Testikel wies bei völligem Fehlen der Spermatogenese in manchen Fällen eine mehr oder minder hochgradige Hypertrophie (bis auf das doppelte Gewicht) auf, welche durch die besondere Entwicklung der interstitiellen Zellen bedingt war, während das Synzytium der Samenkanälchen unverändert blieb. Bei drei kryptorchen Schweinen fanden *Bouin* und *Ancel* die Hoden auf einer primitiven Stufe der Embryonalentwicklung, ohne Sertolizellen, aber mit gut ausgebildeten *Leydig*schen Zellen. Die Tiere hatten ein typisch maskulines Exterieur und vollkommen entwickelten Tractus genitalis.

Das Vorhandensein oder Fehlen der *Sertoli*schen Zellen ist also ohne Einfluß auf die sekundären Geschlechtsmerkmale, und die innersekretorische Funktion fällt einzig und allein der interstitiellen Drüse zu. Diese übt nicht nur einen protektiven Einfluß aus, sondern ist auch für das erste Auftreten der männlichen somatischen Merkmale bestimmend.

Die nähere Verfolgung des Verhaltens der interstitiellen Zellen im Embryonalleben und in verschiedenen Lebensperioden führt zu der gleichen Schlußfolgerung. Das erste Erscheinen der *Leydig*schen Zellen beim Embryo geht der sexuellen Differenzierung der primordialen Keimzellen voran. Ihr strukturelles Verhalten weist auf eine besondere Aktivität im Embryonalleben hin. *Bouin* und *Ancel* erwägen die Möglichkeit, daß diese Zellen es sind, welche durch ihr spezifisches Sekret das Geschlecht der generativen Zellen, der indifferenten Keimanlage im Sinne der maskulinen Entwicklung bestimmen.

Das Geschlecht der Somazellen, demnach zunächst der Entwicklungsgang der Hilfsorgane des Genitales und weiter die Ausbildung aller schon zur Zeit der Geburt dem männlichen Geschlechte zukommenden Kennzeichen soll von den *Leydig*schen Zwischenzellen abhängen. Die normale Ausgestaltung der sekundären Geschlechtscharaktere im weiteren extrauterinen Leben kann nur auf eine Funktion dieser Gewebsformation bezogen werden. Von der Geburt bis etwa zum Beginn der Pubertät zur Zeit, als die sexuelle Divergenz in somatischer Beziehung am wenigsten ausgeprägt ist, erscheint auch die interstitielle Drüse relativ am geringsten entwickelt.

Bei ganz jungen Tieren vermag die Ligatur der Vasa deferentia die Entwicklung der Spermatogenese zunächst nicht zu hemmen *(Griffiths)*, und die früher geschilderten Folgen des Eingriffes treten erst sekundär nach erlangter Pubertät und Samenbildung in Erscheinung. Eine Entwicklungshemmung der interstitiellen Drüse im jugendlichen Alter führt zu einem Stillstande in der weiteren Ausbildung sekundärer Sexualmerkmale. *Bouin* und *Ancel* sahen in ihren Versuchen einzelne Kaninchen, welche nach der im Alter von 7—8 Wochen ausgeführten Unterbindung des ganzen Samenstranges den Habitus und das Verhalten von kastrierten Tieren erlangt haben. Die mikroskopische Untersuchung der Hoden zeigte eine Atrophie, welche aber nicht nur den generativen Abschnitt, sondern auch die interstitiellen Zellen betraf. Diese waren nur in geringer Zahl vorhanden, erschienen verkleinert und ohne zytologische Zeichen einer sekretorischen

Tätigkeit; sie enthielten nur eine große Menge von Pigmentkörnchen. Die Autoren sind der Meinung, daß das differente Verhalten der Tiere nach Ligatur der Vasa deferentia im jugendlichen Alter davon abhängt, ob bei der Unterbindung der Ausführungsgang des Hodens allein abgebunden oder zugleich auch die zum Hoden ziehenden Nerven mitgefaßt werden. Die Durchtrennung der im Samenstrang verlaufenden Nerven ohne Ligatur des Canalis deferens kann schon zu einer Atrophie der interstitiellen Zellen führen. Wird der Ductus allein unterbunden oder tritt ein Zusammenwachsen der durchtrennten Nervenfasern ein, dann ist die Schädigung der innersekretorischen Gewebselemente nur eine geringe oder vorübergehende. *S. Vincent* und *Copeman* fanden gleichfalls, daß nur die Abbindung des ganzen Samenstranges zum völligen Wegfall der inneren und äußeren Sekretion des Hodens führt, während die Ligatur des Ductus deferens allein nur den generativen Anteil zerstört.

Die Pubertät wird durch eine mächtigere Entwicklung der Zwischenzellen eingeleitet. Bei Tieren mit ausgesprochenen Brunstperioden geht die Entwicklung dieser Gewebsformation der Spermatogenese regelmäßig voraus. Besonders deutlich zeigt sich dieses Verhalten am Testikel des Maulwurfs *(Tandler)*.

Die histologische Untersuchung der Hoden alter Tiere und von Menschen im Greisenalter ergibt eine deutliche Abnahme der Menge und Größe, eine auch im auffallenden Pigmentreichtum und Mangel sonstiger Einlagerungen in das Zytoplasma sich manifestierende Atrophie der interstitiellen Zellen.

Die Beobachtungen bei Kryptorchismus können als direkte Beweise für die ausschließliche Bedeutung der Zwischenzellen bei der Entstehung und der vollen Ausbildung der sekundären Charaktere betrachtet werden.

In diesem Sinne sprechen nicht nur die bereits erwähnten Feststellungen bei der großen Mehrzahl der Kryptorchen, sondern auch jene seltenen Fälle, wo beim Menschen Kryptorchismus mit femininen Merkmalen gepaart bestand. Histologisch konnte hiebei eine vollkommene Sklerosierung des Hodens, zugleich aber ein Schwund der interstitiellen Zellen bis auf spärliche Inseln *(Felizet* und *Branca)* nachgewiesen werden. Nach *Bouin* und *Ancel* ist der Kryptorchismus der Schweine von besonderem Interesse, denn hierbei können große Unterschiede in den sekundären Sexuszeichen, im Geschlechtstriebe und insbesondere in der Ausbildung des Tractur genitalis zutage treten. Sie sind von Variationen im Gewichte der Hoden abhängig, die ihrerseits durch die verschieden mächtige Entwicklung der interstitiellen Drüse bedingt sind. Der Genitaltrakt ist um so besser ausgebildet, je mehr interstitielle Zellen in den Testikeln anzutreffen sind. Das kryptorche Schwein steht in bezug auf Geschlechtswerkzeuge, Geschlechtstrieb und somatischer Charaktere in der Mitte zwischen einem normalen Tier und einem Kastraten. Es zeigt im allgemeinen eine ungenügende Entwicklung seiner Hodenzwischenzellen und der Grad der Entwicklungshemmung ist bestimmend für seine Stellung zwischen diesen beiden Extremen.

Um die Unabhängigkeit der sekundären Geschlechtscharaktere von der Funktion des generativen Anteiles des Hodens darzutun, bedienten sich *Tandler* und *Gross* (1908) der elektiv-zerstörenden Einwirkung der Röntgenstrahlen.

Seit der ersten Mitteilung von *Albers-Schönberg* aus dem Jahre 1903, daß die Röntgenstrahlen eine schwere, schädigende Wirkung auf die männlichen Geschlechtsdrüsen auszuüben imstande siud, ist eine große Zahl von Publikationen über dieses Thema erschienen, welche teils auf Grund von Experimenten am Tiere, teils an der Hand von Beobachtungen am Menschen die Richtigkeit jener ersten Angabe bestätigt haben. Von experimentellen Arbeiten sind zu nennen die von *Selden, Buschke, Krause* und *Ziegler, Villemin, Bergonnié* und *Triboudeau, Regaud* und *Dubreuil, Herxheimer* und *Hoffmann.* Beobachtungen am Menschen sind mitgeteilt worden von *Philipp* und von *Brown* und *Osgood.*

In allen wesentlichen Punkten stimmen die Untersucher überein. Die spezifischen Zellen des Hodens, die Samenbildner sind es, welche durch die Röntgenstrahlen vernichtet werden, während die an der Spermatogenese nicht beteiligten Sertolizellen intakt bleiben, und das interstitielle Gewebe nebst Gefäßen und Nerven keine Schädigung erleidet.

Tandler und *Gross* haben nun an Tieren mit exquisit entwickelten sekundären Sexuszeichen, nämlich an Rehböcken festgestellt, daß nach Röntgenbestrahlung der Hoden das Geweih erhalten bleibt, während doch die Kastration bekanntlich zu dem Verluste dieses maskulären Charakters führt.

In neuester Zeit bestätigt *Simmonds* in exakten Versuchen die vorliegenden Angaben über die elektive Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Samenzellen des Hodens, doch bemerkt er, daß auch bei längerer Dauer der Bestrahlung vereinzelte intakte Hodenkanälchen nachzuweisen sind. Von seinen Schlußfolgerungen wären folgende als wichtig hervorzuheben:

Überlebt das Tier genügend lange die Bestrahlungen, so tritt eine Regeneration der Samenkanälchen ein und es kann wieder Spermatogenese erfolgen. Fast immer läßt sich gleichzeitig mit dem Untergange der Samenzellen eine Wucherung der Zwischenzellen nachweisen. Umgekehrt geht diese Wucherung nach Regeneration der Samenzellen wieder zurück.

Bei den Tieren, deren Hoden durch die Röntgenstrahlen verödet waren, ließ sich oft ein starker Fettansatz später nachweisen. Dieser Fettansatz wäre ähnlich dem bei kastrierten Individuen auf die Destruktion der Geschlechtsdrüsen zurückzuführen.

Simmonds schließt aus seinen Experimenten, daß sowohl den Samenzellen wie den Zwischenzellen die Funktion zukommt, durch innere Sekretion die Geschlechtscharaktere zu wahren, daß nach Untergang der Samenzellen die normalerweise nur spärlich vorhandenen Zwischenzellen vikariierend für die Samenzellen eintreten und deshalb in Wucherung geraten.

Resümieren wir in Kürze die Ergebnisse der Untersuchungen über die Frage der innersekretorischen Gewebsformation in der männlichen Keimdrüse, so gelangen wir zu dem Schlusse, daß die im interstitiellen Hodengewebe vorhandenen *Leydig*schen Zellen als jene Formelemente zu betrachten sind, aus welchen die Hormone stammen, deren Wirkung dem Organismus die männlichen Charaktere verleiht. Diesen Zwischenzellen kann trotz ihrer mesodermalen Genese schon nach der strukturellen Beschaffenheit die Fähigkeit einer aktiven Produktion und Abgabe von spezifischen Stoffen an die Blutbahn zuerkannt werden, und von diesem Gesichtspunkte verdient ihre Gesamtheit die Bezeichnung einer interstitiellen Drüse.

Funktionell ist diese Drüse durch ihre Sekretionsprodukte vielleicht schon für die Differenzierung der indifferenten Keimanlage zur maskulinen Geschlechtsdrüse bestimmend, zweiffellos ist aber ihre ausschlaggebende Bedeutung bei der normalen Entwicklung und Reife der generativen Anteile der Keimdrüse, bei der Ausbildung der Hilfsapparate des Genitales und bei dem Zustandekommen und der Erhaltung jener morphologischen und biologischen Charaktere, welche dem männlichen Geschlechte zukommen.

Unsicher und weiterer Aufklärung bedürftig ist der Einfluß, welcher den interstitiellen Zellen bei den Allgemeinwirkungen der Keimdrüsenhormone zufällt. Die Kastration führt zu Veränderungen im Knochenwachstum, zu Strukturmodifikationen an einzelnen innersekretorischen Organen, z. B. an der Hypophyse, und zu tiefgreifenden Alterationen des Stoffwechsels, welche bis zu einem gewissen Grade unabhängig sind vom Geschlecht und durch die Zufuhr von homosexuellen, aber auch heterosexuellen Keimdrüsenextrakten verringert werden können. Es liegen bisher keine Angaben vor, aus welchen hervorginge, daß auch die hierbei in Wirksamkeit tretenden Hormone in den Zwischenzellen bereitet werden. Die Versuche von *Simmonds*, dessen Tiere nach Röntgenbestrahlung des Hodens öfter einen starken Fettansatz erkennen ließen, weisen darauf hin, daß vielleicht die Destruktion der generativen Anteile allein den Fettstoffwechsel abzuändern vermag. Erst weitere Versuche, in welchen die Aufmerksamkeit besonders auf diese, von der Sexualität unabhängigen Wirkungen der Keimdrüsen gerichtet wird, können die Bedeutung der einzelnen Gewebe des Hodens für den Organismus erhellen. Es erscheint nicht unmöglich, daß aus dem Hoden mehrere Hormone von verschiedener Genese in die Blutbahn gelangen.

Über pathologische Veränderungen der Hodenzwischenzellen ist bisher sehr wenig bekannt. Nach *Ancel* und *Bouin* soll dieses Gewebe bei akuten Krankheiten hypertrophieren, bei länger dauernder Kachexie dagegen atrophieren. Diese Autoren fanden auch bei experimenteller Intoxikation oder Infektion im Anfang die interstitiellen Zellen im Zustande der Hypertrophie, dagegen bei sehr schweren Erkrankungen und im Endstadium der Krankheitsprozesse atrophisch. Sie betrachten die Hypertrophie der interstitiellen Drüse als eine Schutzvorrichtung des Organismus. Diese Befunde sind von *Voinov* bestätigt worden, doch deutet er die Vermehrung der Zwischenzellen als eine schützende Reaktion der Keimdrüsen. Die bisher vorliegenden Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß die Ausbreitung der interstitiellen Zellen von dem Verhalten der Tubuli seminiferi in einer gewissen Abhängigkeit steht. Sowohl bei der Minderentwicklung als auch bei sekundärer Atrophie der Samenkanälchen ist eine Hyperplasie und Hypertrophie der Zwischenzellen anzutreffen *(Dürck). Hansemann* schrieb den Zwischenzellen eine Bedeutung für die Entstehung der Tumoren der Testikel zu.

Eierstock. Drei Gewebsformationen müssen für die innersekretorische Tätigkeit der Ovarien in Betracht gezogen werden: 1. der Follikelapparat, 2. die gelben Körper und 3. eigenartige Stromazellen, deren Gesamtheit von *Bouin* als Glande interstitielle de l'ovaire bezeichnet wurde.

Während die ersten zwei lange bekannt und auf Grund ausgedehnter Studien auch ihre gegenseitigen Beziehungen klargelegt waren, ist dem dritten Gewebsbestandteil erst in neuester Zeit eine erhöhte Beachtung geschenkt

worden. Es sind zwar die im interstitiellen Gewebe des Ovars vorkommenden epitheloiden Zellen unter verschiedenen Namen (Kornzellen, Wanderzellen, Plasmazellen, Markzellen) wiederholt näher beschrieben worden, ohne daß denselben aber eine andere, als höchstens lokale und trophische Funktionen zuerkannt worden wären. Man hielt sie für das Muttergewebe für die Regeneration des Ovarialparenchyms oder für Nährzellen der Membrana granulosa und des Eies *(Plato).* Erst *Regaud* und *Policard* sprachen die Vermutung aus, daß es sich um sezernierende Drüsenzellen handeln könnte.

Die Grundlage für die Auffassung *Bouin*s, daß dieser Zellkomplex eine Drüse mit innerer Sekretion darstelle, lieferte die umfassende Arbeit seines Schülers *Limon* (1902). Er beschrieb das interstitielle Gewebe des Eierstocks aus epitheloiden Zellen bestehend, deren Protoplasma mit fettartigen Körnchen erfüllt ist, die sich mit Osmium schwärzen, aber nachträglich in Kanadabalsam wieder auflösen. Diese Zellen sind bei verschiedenen Tieren an verschiedenen Stellen des Ovars, bald in Form von kompakten Haufen und Strängen, bald zerstreut und ohne Zusammenhang angeordnet. Im Kaninchenovarium und ebenso bei der Feldmaus und beim Meerschweinchen sind diese Zellen sehr dicht in Form von Läppchen gelagert und nehmen die Hauptmasse des Organes ein, während sie bei anderen Tierarten nur rudimentär entwickelt sind. In bezug auf ihre Genese stellte *Limon* fest, daß sie aus den Zellen der Theca interna folliculi hervorgehen, also bindegewebigen Ursprungs sind. Die Umwandlung der Theca interna in interstitielles Gewebe geht Hand in Hand mit der Degeneration der Membrana granulosa folliculi und des Eies. Wenn das Ei zugrunde geht, füllt sich die Höhle des Follikels mit jungem Bindegewebe und schrumpft; vom Granulosaepithel ist kaum etwas nachzuweisen, und das Ei selbst ist nur als hyalin geschrumpftes Klümpchen in einer Masche des Bindegewebsreticulums zu sehen. In diesem Stadium gleicht der umgewandelte Follikel einem kleinen Corpus luteum, indem die Zellen der Theca interna eine luteinzellenähnliche Beschaffenheit aufweisen. Diese als Corpora lutea spuria (oder richtiger als atretische Follikel) zu bezeichnenden Gebilde ergeben in ihrer Aneinanderlagerung das Bild der interstitiellen Eierstocksdrüse.

Die Befunde und Schlußfolgerungen von *Limon* und *Bouin* konnte *Cohn* (1903) auf Grund des Studiums des interstitiellen Ovarialgewebes beim Kaninchen bestätigen. *Fränkel* kam (1905) nach eigenen Untersuchungen zu dem Schlusse, daß das interstitielle Eierstockgewebe bei verschiedenen Tierarten, speziell bei Nagern, sehr schön entwickelt, beim erwachsenen menschlichen Weibe jedoch nicht einmal in Andeutungen vorhanden sei, so daß er diesem Gewebe eine physiologische Bedeutung nicht zuerkennen kann. Doch konnten *Wallart* und *Seitz* an Ovarien gravider Frauen Veränderungen, Vergrößerung der Theca interna-Zellen vieler Follikel und Auftreten von Fett und Lutein im Protoplasma derselben feststellen, aus welchen hervorging, daß auch beim Menschen genetisch und morphologisch der interstitiellen Drüse der Tiere analoge Gebilde vorkommen. *Seitz* glaubt allerdings nicht an eine innere Sekretion dieser Zellen.

In neuen, äußerst sorgfältigen Untersuchungen konnte *Wallart* in menschlichen Ovarien das interstitielle Gewebe in mehr oder weniger starker Entwicklung stets dann antreffen, wenn noch wachsende Follikel vorhanden waren. Schon beim Neugeborenen sind die gleichen Zellen vorhanden, doch fehlen noch die fettartigen Protoplasmaeinlagerungen in den Ele-

menten der Theca interna. In älteren Fällen werden diese nur bei jenen Individuen vermißt, welche an schweren konsumierenden Krankheiten zugrunde gegangen sind. Das interstitielle Gewebe nimmt bis zur Pubertät und sogar über diese hinaus bis ans Ende des zweiten Lebensdezenniums zu, doch ist es in den ersten Lebensjahren bis zur Pubertät am stärksten entwickelt und am dichtesten gelagert. Später tritt das Gewebe gegen die übrigen Teile des Ovars zurück. Während der Schwangerschaft gelangt die interstitielle Drüse zur höchsten Entwicklung. In vielen Fällen von pathologischer Schwangerschaft — Blasenmole, Chorionepitheliom — ist es maximal entwickelt. Während der Menstruation ist eine Vergrößerung anzutreffen, welche an die Verhältnisse bei der Gravidität erinnert. Im Klimakterium hört die Bildung der Drüse auf, man findet in den Ovarien nur Reste derselben, diese allerdings noch längere Zeit hindurch. Nach *Wallart* sind die Bedingungen zur Entwicklung der Theca interna zur interstitiellen Drüse in jener unter der Rinde befindlichen Region des Ovars am günstigsten, wo sich die atresierenden Follikel mit Vorliebe entwickeln.

Fraenkel hat zuerst verwandtschaftliche Beziehungen in funktioneller Richtung zwischen dem interstitiellen Gewebe und dem Corpus luteum angenommen, indem er die Ansicht aussprach, daß das aus den atresierenden Follikeln entstehende Gewebe unter gewissen Verhältnissen für die Tätigkeit der gelben Körper vikariierend eintreten könne. Dieser Annahme, welche sich auf das Vorhandensein einer scheinbar identischen Zellform, nämlich der Luteinzelle, in beiden Gewebearten stützt, widerspricht aber histogenetische Verschiedenheit des Corpus luteum und der interstitiellen Drüse, welche von *Seitz* besonders betont wurde.

Dieser Tatsache hat *Seitz* durch die Einführung einer neuen, sehr passenden Nomenklatur Ausdruck verliehen. Er nennt die aus der Theca interna gebildeten Luteinzellen des interstitiellen Gewebes Theca-Luteinzellen im Gegensatz zu den Granulosa-Luteinzellen des Corpus luteum, welche nach den exakten Untersuchungen von *Sobotta* an der Maus aus den hypertrophischen Follikularepithelien entstehen.

In neuester Zeit konnte *Cohn* die bisher strittige Frage der Abkunft der Luteinzellen durch einwandfreie Untersuchungen an menschlichen Ovarien abschließend beantworten. Nach *Cohn* stellt die Entwicklung des Corpus luteum und des atretischen Follikels zwei prinzipiell verschiedene Prozesse dar. Der Begriff der Luteinzelle ist histogenetisch nicht einheitlich. Luteinzellen können aus Epithelien und aus Bindegewebe entstehen. Die Luteinzellen des Corpus luteum entstehen aus den Epithelien der Membrana granulosa. Das Bindegewebsgerüst des Corpus luteum wird durch Invasion von Bindegewebssprossen von der Theca interna aus gebildet. In der Bildung des Corpus luteum graviditatis und des Corpus luteum menstruationis bestehen aber keine prinzipiellen Unterschiede. Als Rückbildungsprodukt des Corpus luteum ist das kompakte Corpus albicans anzusehen.

Bei der Follikelatresie findet während und nach der Degeneration des Eies und des Epithels eine Wucherung der Theca interna statt, die zur Bildung einer Theca-Luteinschicht führt, namentlich während der Schwangerschaft und unter pathologisch-hyperämischen Zuständen der Genitalien, aber auch unter normalen Verhältnissen. Der atretische Follikel ist eine rein bindegewebige Bildung.

Die Theca-Luteinzellen bilden sich bei der Rückbildung des atretischen Follikels zu Stromazellen um, bei manchen Tierarten jedoch in sehr verlangsamtem Tempo. Die noch nicht zurückgebildeten Theca-Luteinzellen bilden das interstitielle Ovarialgewebe dieser Tiere. Die Theca-Luteinzellenbildung atretischer Follikel beim Menschen entspricht dem interstitiellen Ovarialgewebe mancher Tierspezies.

Durch diese Untersuchungen sind wir über die den Eierstock bildenden Gewebe vom morphologischen Gesichtspunkte vollkommen unterrichtet. Wir wissen, daß im Ovar außer dem Follikelapparat noch zwei Gewebsformationen enthalten sind, welche nach ihrer Struktur für eine sekretorische Leistung in Betracht gezogen werden können, die sich aber in der Genese voneinander prinzipiell unterscheiden. Es sind dies: das epithelial gebildete Corpus luteum und die interstitiellen Stromazellen bindegewebigen Ursprungs. Für eine sekretorische Funktion der letzteren sprechen die zytologischen Befunde von Fettkörnchen und anderer Sekretgranula und die von mehreren Seiten *(Mulon, Wallart)* hervorgehobene Ähnlichkeit mit den Zellen der Nebennierenrinde.

Beide Gewebe finden sich allerdings in verschiedenem Grade der Entwicklung bei allen Mammalien. Diese Feststellung ist von prinzipieller Bedeutung für die Aufhellung der Funktion ebenso wie die zweite, daß die bisherige Unterscheidung zwischen Corpus luteum verum graviditatis und Corpus luteum spurium menstruationis nicht zu Recht besteht. Es ist, wie dies auch *Ravano* hervorhebt, weder in Form und Inhalt, noch in der Genese ein Unterschied zwischen beiden Formen des gelben Körpers; beide sind Corpora lutea vera, gleichgültig ob aus ihnen ein Ei hervorgegangen ist, das befruchtet wurde, oder ein Ei, das nicht befruchtet wurde.

Angesichts dieser Sachlage können wir der vor kurzem (1909) vorgebrachten Lehre von *Bouin* und *Ancel* nicht beipflichten. Diese Autoren nehmen an, daß die Mammalia in zwei Gruppen getrennt werden müssen, in solche mit spontaner Ovulation und in solche mit durch sexuelle Annäherung provozierter Ovulation. Die ersteren, zu welchen außer dem Menschen noch unter anderen Hund, Pferd, Schwein und Kuh zu rechnen wären, haben neben dem Corpus luteum graviditatis noch einen periodisch zur Entwicklung gelangenden gelben Körper, welcher der angeblich fehlenden interstitiellen Eierstockdrüse homolog ist und deren Rolle übernimmt. Die zweite Gruppe, durch das Kaninchen, Meerschweinchen, die Maus und Katze repräsentiert, hat ein mächtig ausgebildetes interstitielles Gewebe, doch keine periodischen, sondern nur an die Schwangerschaft geknüpften Corpora lutea.

Nach dem Vorgebrachten erscheint aber weder die Unterscheidung der zwei Gruppen, noch auch die Homologisierung des Corpus luteum menstruationis mit dem interstitiellen Gewebe gerechtfertigt. Das Corpus luteum ist ein einheitliches, aus dem epithelialen Teile des Follikelapparates hervorgegangenes Gebilde, dem nur die interstitielle Drüse als ein zweiter Gewebsbestandteil des Ovars gegenübergestellt werden kann, welcher eine aus den atretischen Follikeln abstammende bindegewebige Bildung ist, deren Formelemente in struktureller Hinsicht den echten Luteinzellen ähneln und sekretorische Funktion verrichten können.

Worin besteht nun die funktionelle Leistung dieser zwei Gewebsformationen? Eine befriedigende Antwort auf diese Frage kann heute noch kaum gegeben werden. Die über die Funktion des Corpus luteum vorgebrachte Hypothese werden wir später noch erörtern. Was die interstitielle Eierstockdrüse betrifft, liegt es wohl nahe, in Analogie mit den *Leydig*schen Zwischenzellen des Hodens anzunehmen, daß dieses Gewebe die Produktionsstätte jener spezifischen Hormone sei, welche die korrelative Tätigkeit des ganzen Ovars vermitteln. Für eine solche Hypothese sind jedoch einerseits die vorliegenden Untersuchungen noch unzureichend und andrerseits ihre Ergebnisse zum Teil einander widersprechend.

Die interstitielle Drüse zeigt eine besonders starke Ausbildung nicht nur vor der Pubertät und Menstruation, also zur Zeit einer vermehrten Ovarialtätigkeit, sondern auch während der Schwangerschaft (unter physiologischen und noch mehr unter pathologischen Verhältnissen), während welcher wir aus vielfachen Zeichen auf eine verminderte innersekretorische Leistung der Ovarien schließen dürfen. Gerade während der Schwangerschaft kommt es zu einer ausgedehnten zystischen Degeneration der Follikel und Bildung von Theca-Luteinzellen *(O. Fellner, Cohn)*. Andrerseits fand *Wallart* neuestens in Fällen von Osteomalazie auch bei nicht vorhandener Gravidität eine besondere Entwicklung der Glande interstitielle.

Wenn man nach dem Grade der anatomischen Entwicklung die funktionelle Leistung der Glande interstitielle beurteilen will, so scheint es wahrscheinlich, daß sich die Tätigkeit dieses Gewebes in der Pubertät, während der Menstruation und der Gravidität geltend macht, doch fehlt bisher noch jeder nähere Anhaltspunkt zur Entscheidung der Frage nach der Bedeutung dieser inneren Sekretion für den Organismus.

Die Abhängigkeit der sekundären weiblichen Sexualcharaktere, vor allem des Tractus genitalis, von den interstitiellen Zellen, wie beim Hoden, konnte für den Eierstock bisher nicht nachgewiesen werden. Abgesehen davon, daß es gelungen ist zu zeigen, daß die Follikel ganz allein, ohne Corpus luteum, ohne Stromazellen, imstande sind, die Kastrationsatrophie des Uterus aufzuhalten *(Bucura)*, lieferte auch die von *Bouin, Ancel* und *Villemin* ausgeführte Röntgenbestrahlung am Ovarium ein wesentlich anderes Resultat als der analoge Versuch am Hoden. Auch im Eierstock wirken die Röntgenstrahlen elektiv zerstörend auf das spezifische Gewebe, nämlich auf den Follikelapparat. Die Ovarien weisen eine Verminderung des Volumens und einen Schwund der Follikel und Corpora lutea auf, während das interstitielle Gewebe nicht nur erhalten bleibt, sondern sogar hypertrophiert. Doch der Uterus zeigt zugleich eine Atrophie ebenso wie nach der Kastration, während beim Hoden, wie wir wissen, die erhaltenen interstitiellen Zellen die Integrität des Genitaltraktes und der sekundären Sexualmerkmale sichern.

Soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen, dürfte der interstitiellen Eierstockdrüse vielleicht ein lokaler Einfluß auf die physiologischen Vorgänge im weiblichen Genitalapparate selbst, vor allem auf die Menstruation zuerkannt werden. Seitdem der früher angenommene, enge Konnex zwischen Ovulation und Menstruation nicht mehr anerkannt werden kann *(Leopold* und *Ravano)* und wir weiters aus den schönen Untersuchungen von *Hitschmann* und *Adler* wissen, daß das Wesen der Menstruation nicht in der Blutung, sondern in einer zyklisch ablaufenden Umwandlung der Uterusschleimhaut besteht, müssen wir wohl eine kontinuierliche

Produktion des diese Umänderung auslösenden Hormons annehmen, dessen Quellen nur in dem Follikel selbst oder in dem interstitiellen Gewebe zu suchen ist. Doch dürfte der schon in dem unreifen Organe vorhandene Follikelapparat für diese Leistung viel weniger in Betracht kommen, als die in der Pubertät zur vollen Entwicklung gelangende interstitielle Drüse, die auch entsprechend der Menstruation Zeichen einer zyklischen Tätigkeitszunahme aufweist und im Klimakterium einer Involution anheimfällt.

Die morphologische und funktionelle Ähnlichkeit der prämenstruellen Uterusschleimhaut mit der Decidua weist darauf hin, daß diese Umwandlung der Mucosa einen präparativen Charakter hat und für die Nidation des befruchteten Eies das Terrain vorbereitet. Hier wäre hervorzuheben, daß nach den Untersuchungen von *Keller* die Brunst beim Hunde der Menstruation insofern vollkommen entspricht, als sie mit der gleichen Umbildung der Uterusmucosa verknüpft ist, wie die prämenstruelle Phase beim menschlichen Weibe, doch fehlt beim Tiere die Blutung oder sie ist nur angedeutet. Auch die Brunst bedeutet eine Vorbereitung der Schleimhaut zur Eiaufnahme.

Wenn das interstitielle Gewebe das zur Auslösung der Schleimhautumbildung bei der Menstruation und ihr analogen Brunst notwendige Hormon liefert, dann ergibt sich hieraus auch seine Bedeutung zunächst für die Nidation des befruchteten Eies und in weiterer Folge für die ungestörte Fortentwicklung des bereits inserierten Eies. Mit der Annahme einer in dieser Richtung sich manifestierenden funktionellen Mehrleistung wäre der Befund der besonderen Entwicklung der interstitiellen Eierstockdrüse während der Schwangerschaft unserem Verständnisse näher gerückt.

Wenn wir weiterhin einen Antagonismus zwischen den interstitiellen Zellen und den sonstigen innersekretorischen Geweben im Ovarium postulieren, d. h. voraussetzen, daß die anatomische Hypertrophie der ersteren auf Kosten des übrigen Ovarialgewebes zustande kommt, und die Hypersekretion der interstitiellen Drüse mit einer Hyposekretion der anderen Anteile einhergeht, dann findet auch die während der Menstruation und besonders während der Gravidität in vielen Symptomen zutage tretende Hemmung der Hormonwirkungen des Ovars in entfernten Organen ihre hinreichende Erklärung. Der Zellkomplex der Stromazellen beeinflußt nur die zyklischen Vorgänge im weiblichen Genitale, während die anderen Hormone in den übrigen Gewebsformationen produziert werden. Diese Annahme erscheint von vornherein zumindest ebenso plausibel, als die bisher geltende, der zufolge derselbe Gewebsbestandteil — das Corpus luteum — die Erscheinungen der Menstruation, Nidation und Weiterentwicklung des befruchteten Eies bestimmend beeinflußt, zugleich aber in bezug auf die anderen korrelativen Wirkungen eine hemmende Aktion entfaltet.

Damit kommen wir zur Besprechung der sogenannten Corpus luteum-Hypothese.

Prénant war (1898) der erste, der das Corpus luteum auf Grund der morphologischen Eigenschaften seiner zelligen Elemente als Drüse ohne Ausführungsgang betrachtete, welcher die Aufgabe zukommt, die Ovulation zwischen den aufeinanderfolgenden Brunstperioden, sowie während der Schwangerschaft zu verhindern und hierdurch eine Unterbrechung der Gravidität zu verhüten.

Der Breslauer Embryologe *Gustav Born* sprach dann *L. Fränkel* gegenüber die Ansicht aus, daß das Corpus luteum verum graviditatis nach

seinem Baue und Entwicklungsgange eine Drüse mit innerer Sekretion sei, mit der Funktion ausgestattet, die Ansiedlung und Entwicklung des befruchteten Eies im Uterus zu veranlassen.

L. Fränkel unternahm es, dieser Theorie die notwendigen experimentellen Unterlagen zu verschaffen. Zu seinen Versuchen benützte er Kaninchen, bei welchen der Termin der Ovulation, Imprägnation und Nidation am genauesten bekannt ist. Diese Tiere werden alle Monate trächtig und gleich nach vollführter Geburt wieder belegt. Wenn die Befruchtung unterbleibt, dann wiederholt sich die Brunst in zirka 35 Tagen. Bald nach der Geburt springen die reifen Follikel; sofort werden die Tiere brünstig und nehmen den Bock an. Dieser Begattungsakt ist fruchtbar; 3 Stunden später sind die Samenfäden bereits am Eierstock, 70 Stunden später haben die befruchteten Eier ihren Weg durch die Tuben in den Uterus zurückgelegt. Vom 4.—7. Tage entwickeln sich die Keimblasen im Uterus, mit dessen Schleimhaut sie erst im Laufe des 7. Tages in direkte Verbindung treten.

Fränkel konnte zunächst feststellen, daß durch eine zwischen dem 1.—6. Tage ausgeführte doppelseitige Kastration die Gravidität verhindert wird, während das Vorhandensein eines Ovariums zur ungestörten Entwicklung der Frucht hinreicht. Die isolierte Zerstörung aller Corpora lutea (durch galvanokaustisches Ausbrennen) hatte denselben Effekt wie die doppelseitige Kastration, während Brandwunden an anderen Stellen des Ovariums ohne Einfluß auf die Gravidität waren. Demnach würde der Wegfall der Corpora lutea das Zustandekommen der Gravidität verhindern. Sie haben aber auch die Funktion, die Weiterentwicklung des bereits inserierten Eies zu sichern. Denn die vollständige Kastration und das Ausbrennen sämtlicher Corpora lutea zwischen dem 8.—20. Tage der Gravidität hat noch eine Rückbildung der eingebetteten Eier zur Folge. Aus weiteren Versuchen ergab es sich, daß ein Corpus luteum mindestens die Funktion eines zweiten bis dritten übernehmen kann, und daß diese trophische Funktion auf den Uterus auf dem Gefäßwege, d. h. durch innere Sekretion des Corpus luteum vermittelt wird. *Fränkel* erblickt auch in den bei Ovarialtumoren nicht seltenen Blasenmolen und Aborten und den Corpus luteum-Zysten bei Tubargravidität Stützen für seine Hypothese.

Im weiteren Ausbaue derselben kam er zu der Anschauung, daß das beim Menschen alle vier Wochen, beim Tier in entsprechenden Intervallen gebildete Corpus luteum spurium menstruationis gleichfalls eine innersekretorische Tätigkeit entfaltet, deren Aufgabe es ist, beim Menschen in zyklischer Weise dem Uterus einen Ernährungsimpuls zuzuführen, durch den er verhindert wird, in das kindliche Stadium zurückzusinken und in das greisenhafte vorauszueilen. Die Schleimhaut wird für die Aufnahme eines befruchteten Eies vorbereitet; kommt keine Befruchtung zustande, so führt die Hyperämie zur Menstruation und der gelbe Körper bildet sich zurück. Als Beweis für die Rolle des Corpus luteum bei dem Zustandekommen der Menstruation führt *Fränkel* an, daß es ihm bei Operationen am Menschen (6mal von 7 Fällen) gelang, durch Ausbrennen des frischen Corpus luteum das normale Eintreten der nächsten Menstruation zu verhindern.

Nach *Fränkel* ist das Corpus luteum eine periodisch sich regenerierende Ovarialdrüse, die der Uterusernährung von der Pubertät bis zum Klimax vorsteht.

Die praktische Konsequenz, welche er aus seiner Feststellung zog, war die therapeutische Verwendung der aus dem gelben Körper der Kuh hergestellten Luteintabletten zur Behandlung der durch Wegfall der Ovarialtätigkeit bedingten Ausfallserscheinungen, wobei er bessere Resultate erzielte, als mit der Verfütterung von Ovarialtabletten.

Die *Born-Fränkel*sche Corpus luteum-Hypothese bildete den Ausgangspunkt für eine große Reihe von experimentellen und morphologischen Untersuchungen, deren Ergebnisse zwar keine Bestätigung derselben erbrachten, doch wichtige Beiträge zur Frage der Produktionsstätten der Ovarialhormone lieferten.

Am wenigsten konnte derjenige Teil der Hypothese, welcher im Corpus luteum die Ursache der Menstruation erblicken will, Zustimmung erlangen. Es sind zwar einige in diesem Sinne sprechende Beobachtungen *(Magnus, Lindenthal)* veröffentlicht worden, doch wurde zunächst von vielen Seiten die Beweiskraft der Ausbrennungsversuche *Fränkels* bestritten unter Berufung auf die allgemein bekannte Tatsache, daß ein Ausbleiben der zu einem bestimmten Termine erwarteten Menstruation sehr häufig ohne ersichtlichen Grund zu beobachten sei. Der Hypothese folgend muß vorausgesetzt werden, daß der Follikelsprung 10—14 Tage vor dem Eintritt der Menstruation erfolgt, und damit sich jenes Corpus luteum bildet, dessen sekretorische Tätigkeit die nächste Periode auslöst. Diese Voraussetzung fanden *Ancel* und *Villemin* in mehreren Fällen bestätigt, denn sie konnten in den durch Operation gewonnenen Ovarien von Frauen, deren nächste Menstruation in 10—12 Tagen zu erwarten war, eben gesprungene Follikel und ganz frische Corpora lutea nachweisen. Dieser Befund verliert aber an Bedeutung, wenn man bedenkt, daß die menstruelle Schleimhautschwellung des Uterus schon während der Reife des Eies im *Graaf*schen Follikel und sicher vor dem Follikelsprunge beginnt *(Ahlfeld)*, daher nicht vom gelben Körper ausgelöst werden kann. *Mandl* fand tatsächlich bei einer Operation einen sprungreifen, nicht geplatzten Follikel im Ovar und zugleich eine prämenstruell veränderte Mucosa im Uterus. Durch die bereits erwähnten Untersuchungen von *Hitschmann* und *Adler* wurde dann in überzeugender Weise dargetan, daß bei der Menstruation der Blutung die geringste Bedeutung zufällt, indem diese nur eine Teilerscheinung in der zyklischen Wandlung der Mucosa bildet, welche das wesentliche des Prozesses darstellt. Für den ganzen Zyklus kann ein kurz dauernder Reiz, wie der Follikelsprung, kaum als auslösender Faktor in Betracht gezogen werden, aber auch die Blutung selbst dürfte kaum direkt von dem Platzen des Follikels abhängen, sondern beide Vorgänge, Ovulation und menstruelle Blutung, als koordinierte Folgen eines gesteigerten Blutzuflusses zu den Genitalorganen anzusehen sein.

Die geltenden Anschauungen über den Zusammenhang zwischen Menstruation und Ovulation sind überdies seit den Untersuchungen von *Leopold* und *Ravano* einer wesentlichen Korrektur bedürftig. Diese Autoren kamen an einem großen Materiale zu folgenden Schlußfolgerungen:

Die Menstruation, d. h. der periodische Blutaustritt aus der Uterusschleimhaut, hängt ab von der Gegenwart der Ovarien und der genügenden Ausbildung der Uterusschleimhaut und nicht von dem einfachen Platzen eines *Graaf*schen Follikels. Kurz vor und während des Platzens eines *Graaf*schen Follikels pflegt in der größten Zahl der Fälle im Ovarium ein

starker Blutzufluß einzutreten. Dieser ist mit größter Wahrscheinlichkeit die Ursache, weshalb die Ovulation häufig mit der Menstruation zusammenfällt. Die Ovulation folgt zuweilen einem eigenen periodischen Zyklus, zuweilen geschieht sie sprungweise, meistens fällt allerdings ihre Periodizität mit derjenigen der Menstruation zusammen.

Die Ovulation findet in mehr als einem Drittel der Fälle nicht gleichzeitig mit der Menstruation statt. Die Ovulation kann zu irgend einer Zeit eintreten, auch wenn gar keine uterine Blutung erfolgt. Diese Tatsache macht es außerordentlich wahrscheinlich, daß Konzeption auch zu jeder Zeit stattfinden kann.

Die Menstruation kann stattfinden ohne Ovulation. Auch in der Zeit der senilen Schrumpfung der Eierstöcke kommen in ihnen noch ganz normale Follikel und Corpora lutea vor, woraus sich annehmen läßt, daß die Ovulation die Menstruation überdauern kann.

Auf Grund der angeführten Argumente kann die *Fränkel*sche Hypothese der Abhängigkeit der Menstruation von der Ovulation und von der innersekretorischen Tätigkeit des Corpus luteum abgelehnt werden. Wie *Regaud* und *Dubreuil* gezeigt haben, steht auch die Brunst beim Kaninchen mit dem Corpus luteum in keinem Konnex.

Auch die weitere Annahme *Fränkels*, derzufolge der gelbe Körper der Uterusernährung von der Pubertät bis zum Klimax vorsteht, kann nicht akzeptiert werden. Diese stützt sich auf Versuche, in welchen die Zerstörung sämtlicher Corpora lutea beim Kaninchenweibchen dauernde Ernährungsstörungen des Uterus derselben Art, wie sie nach der bilateralen Kastration auftreten, zur Folge hatte. Die bereits erwähnten Ergebnisse der Röntgenbestrahlung der Ovarien — Atrophie des Genitales bei gleichzeitiger Verkleinerung der Eierstöcke mit Schwund der Corpora lutea oder Follikel, aber Intaktheit der interstitiellen Zellen — führen *Bouin*, *Ancel* und *Villemin* als weitere Beweismomente für die innersekretorische Leistung der gelben Körper an. Doch sprechen beide Versuchsreihen eigentlich nur für die funktionelle Bedeutung der Corpora lutea und der Follikel bei der Erhaltung der anatomischen Integrität des Tractus genitalis. Durch die Röntgenstrahlen werden beide Gewebsformationen zerstört, beim Ausbrennen der Corpora lutea ist eine Schädigung der Follikel auch nicht auszuschließen. Erst die Versuche von *Bucura* haben eine Entscheidung zu Ungunsten der gelben Körper herbeigeführt. Es gelang nämlich der Nachweis, daß die Kastrationsatrophie durch die Einpflanzung eines artfremden Ovars aufgehalten werden kann, wenn der eingeheilte Eierstock reifende Follikel enthält, während das Vorhandensein eines intakten Corpus luteum hierzu nicht ausreicht. Die ausschließliche Bedeutung der Follikel bei der Verhütung der Uterusatrophie beweist eklatant der Fall von *Bucura*, in welchem ein bei der Kastration zurückgelassener Eierstockrest, welcher sich bei der Untersuchung in lückenlosen Serien nur aus reifenden Follikeln ohne Stromazellen und ohne Spur von Corpus luteum-Elementen bestehend erwies, imstande war, die Kastrationsatrophie zu verhindern.

Was nun die ursprüngliche Hypothese *Borns* betrifft, daß das Corpus luteum mit der Funktion ausgestattet sei, die Ansiedlung und Entwicklung des befruchteten Eies im Uterus zu veranlassen, erscheint dieselbe durch morphologische Gründe und durch die Experimente von *Fränkel* besser gestützt. Wird das aus dem *Graaf*schen Follikel ausgetretene Ei befruchtet,

dann werden aus den Epithelien der Membrana granulosa Luteinzellen gebildet, wohl in gleicher Weise wie bei der Menstruation, doch das Corpus luteum graviditatis persistiert und kann nach Genese und Struktur als sezernierende Drüse angesprochen werden. Welche Funktion erfüllt dieselbe? Die Identität des menstruellen und gestativen gelben Körpers in Bildung und Bauart mußte folgerichtig zu der Annahme führen, daß der letztere nur jene Funktion im potenzierten Maße durchführt, welchen der erstere begonnen hat. Wenn das Corpus luteum menstruationis die Schleimhaut für die Aufnahme des Eies vorbereitet, dann sorgt das Corpus luteum graviditatis für die Einnistung der befruchteten und der Weiterentwicklung des inserierten Eies. Nachdem wir aber dem Corpus luteum menstruationis eine Bedeutung für die menstruellen Schleimhautwandlungen nicht zuerkennen konnten, fällt für uns die Prämisse für die Schlußfolgerung einer bestimmten präparatorischen Aufgabe des Corpus luteum graviditatis weg. Die Versuche *Fränkels* sprachen aber doch für diese Bedeutung des gelben Körpers. Sie zeigten, daß der Wegfall der Corpora lutea beim Kaninchen in den ersten 8 Tagen nach der Befruchtung das Zustandekommen der Gravidität verhindert und nach dem 8. bis zum 20. Tage eine Unterbrechung der Schwangerschaft zur Folge hat. In bezug auf den letzteren Punkt kamen allerdings *Kleinhans* und *Schenk* auf Grund sorgfältiger Versuche zu dem Ergebnisse, daß die schonende Entfernung der Corpora lutea nach der Nidation des Eies die Gravidität zum mindesten vom 9. Tage nicht zu unterbrechen braucht, somit für die Weiterentwicklung des inserierten Eies das Corpus luteum nicht in Betracht kommt.

Die Funktion des Corpus luteum könnte nur in der Sicherung der Eiansiedlung bestehen. Doch auch diese Tätigkeitsäußerung wird unwahrscheinlich angesichts des von *Mandl* angeführten Versuches. Einem graviden Kaninchen wurde sein linkes Ovar zwischen Faszie und Bauchdecke transplantiert. Nach dem Wurfe und nach neuerfolgter Belegung wurde 2 Tage später der rechte Eierstock entfernt. Die Gravidität verlief ungestört, trotzdem dieses Tier im transplantierten Ovarium kein Corpus luteum graviditatis besitzen konnte, aber, wie die histologische Untersuchung erwies, auch kein sog. Corpus luteum spurium besaß. Aus diesem Versuche ergibt sich, daß das Corpus luteum weder zur Nidation noch zur Weiterentwicklung des befruchteten Eies notwendig ist. Die Erklärung, welche *Fränkel* für dieses Experiment gab, daß hier ein atretischer Follikel vikariierend die Funktion des Corpus luteum übernommen habe, kommt einem völligen Verlassen seiner eigenen Lehre gleich. Denn, wie wir wissen, ist der atretische Follikel eine rein bindegewebige Bildung und die bei der Rückbildung des Follikels entstandenen Theca-Luteinzellen bilden das interstitielle Ovarialgewebe. Damit wird die Bedeutung der Glande interstitielle für die Nidation des Eies anerkannt, während für eine Betätigung des Corpus luteum nur eine eventuelle Mitbeteiligung an diesem Prozesse übrig bleibt.

Nach Ablehnung der *Born-Fränkel*schen Hypothese könnte man zu der schon früher von *Prénant* geäußerten und seither wiederholt *(Sandes, Skrobansky)* vertretenen Meinung zurückkehren, daß die innersekretorische Funktion des Corpus luteum persistens in einer Hemmung der Ovarialtätigkeit, vor allem in einer Verhinderung der Ovulation während der Gravidität bestehe.

Bekanntlich fehlt beim menschlichen Weibe während der Schwangerschaft im allgemeinen die Menstruation und Ovulation. Bei der Kuh, wo die Persistenz und Hypertrophie eines Corpus luteum kein seltenes Vorkommnis ist, tritt in solchen Fällen die periodisch alle 21 Tage wiederkehrende Brunst nicht ein, erscheint aber nach operativer Entfernung des hypertrophen gelben Körpers schon in einigen Tagen. Andrerseits persistiert bei der Maus das Corpus luteum nach der Geburt, sogar bis zur nächsten und übernächsten Schwangerschaft *(Sandes* nach *Mandl)*.

Für den Menschen zeigte *Ravano*, daß die bisherige Annahme, daß das Corpus luteum graviditatis immer während der ganzen Dauer der Schwangerschaft persistiere, nicht zutrifft, denn es kann, wenn auch selten, verschwinden, ohne eine Spur zu hinterlassen. In nicht zu seltenen Fällen (in etwa 5%) findet während der Schwangerschaft eine vollständige Ovulation statt, während bei der größeren Mehrzahl der Schwangeren eine Tendenz zu ovulieren besteht.

Die bisher vorliegenden Angaben gestatten kein abschließendes Urteil über die Rolle des Corpus luteum bei der in der Schwangerschaft zutage tretenden Hemmung der Ovulation und der sonstigen Ovarialfunktionen. Diese Vorgänge könnten, wie bereits auseinandergesetzt, ebensogut als Folgen einer Hyperfunktion der interstitiellen Zellen und eingeschränkter Tätigkeit der anderen Gewebe, vor allem des Follikelapparates angesehen werden. Die während der Schwangerschaft auf zahlreiche Follikel sich erstreckende Atresie konsumiert das Material für die Eireife.

Dem dritten, mächtigsten Gewebsbestandteile des Ovariums, den Follikeln, dürften nach dem Voranstehenden wichtige innersekretorische Leistungen zukommen. Es wären dies mit der einzigen Ausnahme der zyklischen Erscheinungen am Genitale und gewisser Vorgänge bei der Gravidität, welche wir auf die Hormonwirkung der interstitiellen Drüse bezogen haben, alle jene chemischen Korrelationen, welche dem Ovarium als Ganzem zugeschrieben werden. Für die Aufrechterhaltung eines wichtigen sekundären Geschlechtsmerkmales, des Tractus genitalis, ist die Abhängigkeit von den Follikeln nachgewiesen. Die Frage, von welchem Gewebe die erste Entstehung dieses, sowie der anderen weiblichen Sexuszeichen abhängig ist, wurde bisher noch kaum aufgeworfen.

Die Produktionsstätte der vom Geschlecht unabhängigen Hormone des Ovars, welche auf eine Reihe von Geweben und Funktionen abändernd einwirken, könnte um so eher in den die äußere Funktion verrichtenden Follikeln gesucht werden, als wir ja auch bei der männlichen Keimdrüse einer analogen Vorstellung Raum geben müssen.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß *Bucura* die etwaige innere Sekretion des Parovariums oder Epoophorons, id est des Abkömmlings der Urniere, in Erwägung gezogen und experimentell festzustellen gesucht hat. Nach früheren Angaben und seinen Untersuchungen ist das Epoophoron als ein Organ zu betrachten, welches nach der Geburt sich fortentwickelt, in der Geschlechtsreife den Höhepunkt seiner Entwicklung erreicht, in der Gravidität anscheinend hypertrophiert und im Alter atrophiert, und welchem auf Grund seiner Struktur eine innere Sekretion zugeschrieben werden könnte. Als Indikator für die Beurteilung seiner Funktion benützt *Bucura* den Uterus und fand, daß dieser anders reagiert, wenn nur das Ovar, anders, wenn auch das Parovar exstirpiert wird, und

zwar in beiden Fällen wieder anders, als er nach der gewöhnlich ausgeführten Adnexexstirpation zu reagieren pflegt. Der Unterschied im Aussehen des Uterus wird durch das verschiedene Verhalten des Bindegewebes bedingt. Die geringe Anzahl der Versuche gestattet allerdings keine näheren Schlußfolgerungen über die Funktion dieses Anhangsorganes der weiblichen Keimdrüse.

Innere Sekretion der sonstigen Anteile des Geschlechtsapparates.

Prostata. Bekanntlich sezerniert dieses drüsige Organ nach außen ein Sekret, welches teils durch Verdünnung und Verflüssigung des Hodensekretes, teils durch eine spezifisch anregende Wirkung die Bewegungen der Spermatozoen begünstigt *(Fürbringer, Exner, Steinach). Serralach* und *Pares* (1907) haben, auf klinische Erwägungen und Tierversuche gestützt, eine innere Sekretion der Prostata angenommen. Sie fanden nämlich bei Hunden nach Entfernung der Prostata ein Aufhören der Ejakulation und der Sekretion der Präputialdrüsen, ein temporäres Sistieren der Spermatogenese und Atrophie der Hoden. Durch Zufuhr von Glyzerinextrakten der Prostata konnten alle diese Folgen der Prostatektomie verhindert, beziehungsweise behoben werden.

Gegen die Beweiskraft der Versuche von *Serralach* und *Pares* sind von *I. P. Haberern* einige berechtigte Einwände erhoben und insbesondere darauf hingewiesen worden, daß in diesen Versuchen die Prostatektomie sicherlich keine vollständige war. Die totale Entfernung der Prostata beim Hunde bereitet, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, erhebliche technische Schwierigkeiten und man wird *Haberern* zustimmen können, wenn er zum Beweise der inneren Sekretion der Prostata einerseits einwandfreie Exstirpationen, andrerseits Inplantationen des Organes für erforderlich ansieht. Für die Transplantation der Prostata dürfte sich das Knochengewebe besonders geeignet zeigen. Beim Menschen kann die primäre Atrophie der Prostata Aspermatismus zur Folge haben.

Glyzerin- oder Wasserextrakte der Prostata des Stieres *(Thaon, Posner* und *Kohn)* und des Hundes (eigene Versuche) wirken stark toxisch. Die intravenöse Injektion weniger Kubikzentimeter ruft eine starke Steigerung des arteriellen Blutdruckes, dann tiefen Druckabfall, Herzstillstand und Erstickungskrämpfe hervor, Erscheinungen, welche mit großer Wahrscheinlichkeit auf intravaskuläre Gerinnungen bezogen werden können.

Uterus. Auf Grund der Betrachtung der Unterschiede in den Ausfallserscheinungen nach Entfernung des Uterus oder der Ovarien allein oder beider Organe zusammen gelangte *O. O. Fellner* (1908) zu der hypothetischen Annahme, daß auch der Uterus eine innere Sekretion besitzt, deren Produkte toxisch und blutdrucksteigernd wirken und das Ansteigen der Menstruationswelle bedingen. Zwischen der innersekretorischen Tätigkeit des Uterus und des Ovariums sollte ein antagonistisches Verhältnis bestehen, indem das Ovarium das toxische Sekret des Uterus entgiftet. Experimentelle Belege für diese Hypothese wurden nicht beigebracht. Die Extrakte aus Uterusgewebe sind, soweit bisher bekannt, physiologisch unwirksam. Wie *Fellner* selbst zeigen konnte, ist die bei intravenöser Injektion von homologen Uterusextrakten sichtbare toxische Wirkung auf

intravasale Gerinnungen zu beziehen, welche durch die Wirksamkeit der in der Uterusschleimhaut in relativ großer Menge enthaltenen Thrombokinase hervorgerufen werden. Die von französischen Autoren *(Hallion, Dellile)* behauptete, drucksenkende und die Gefäße der Schilddrüse elektiv erweiternde Wirkung von Ovarienextrakten konnte ich in eigenen Versuchen nicht bestätigt finden. Ein solche Aktion intravenös injizierter Extrakte könnte übrigens kaum als Beweis einer innersekretorischen Tätigkeit der Ovarien betrachtet werden, denn, wie schon wiederholt betont wurde, sind Depressorsubstanzen in vielen Gewebsextrakten vorhanden.

Placenta. Die innere Sekretion dieses Organes spielt in den modernen Theorien der Eklampsie eine wichtige Rolle. Wir wollen uns hier nur auf einige kurze Bemerkungen in dieser Richtung beschränken.

Auf die anatomischen Befunde *Schmorl*s von Placentarzellenembolien in der Lunge und anderen Organen bei der Eklampsie gestützt, entstand zunächst die Lehre *Veit*s (1905) vom Syncytiolysin, eines infolge des Übertrittes von Eiweiß des syncytialen Zottenüberzugs in den mütterlichen Organismus entstandenen Antikörpers. Fehlt diese Antikörperbildung oder ist sie bei Überschwemmung mit placentarem Eiweiß unzureichend, dann wirkt das letztere als Gift und erzeugt das Vergiftungsbild der Eklampsie. *Ascoli* betrachtete umgekehrt gerade das Syncytiolysin als die Giftsubstanz, während nach *Weichardt* das Gift eine Art Endotoxin ist, das aus den Placentarzellen durch das Syncytiolysin in Freiheit gesetzt wird.

Die experimentelle Basis dieser verschiedenen und einander widersprechenden Hypothesen bildeten Tierversuche, welche zeigten, daß die auf verschiedene Weise gewonnenen Extrakte aus Placentargewebe toxisch wirken, bei intraperitonealer Einverleibung Albuminurie und andere Störungen erzeugen, bei intravenöser Injektion den Tod herbeiführen können. Die nähere Prüfung ergab jedoch, daß hier einerseits die Wirkungen des artfremden Eiweißes *(Lichtenstein)*, andrerseits intravasale Gerinnungen *(Dryfuß, Martin, Freund, Mathes)* vorliegen, welche durch den Gehalt der Placenta an Thrombokinase bedingt sind.

Liepmann fand, daß die normale menschliche Placenta für Kaninchen so gut wie ungiftig, die Eklampsieplacenta stark toxisch ist. Doch konnte sich *Dryfuß* in eigenen Versuchen von der Richtigkeit dieser Angabe nicht überzeugen. Er, sowie *Hofbauer, Dienst* u. a. sind der Ansicht, daß aus der Placenta Fermente — in gewissen Fällen in vermehrter Menge — in die Blutbahn der Mutter gelangen, die dann einen Zerfall der Leukozyten, vermehrte Bildung von Fibrinferment und Fibrinogen, infolgedessen Thrombosen und degenerative Prozesse in der Leber und Niere hervorrufen.

Nach *Massini* wird das Placentartoxin de norma in der Schilddrüse entgiftet und erst bei Insuffizienz der letzteren kommt es zur Eklampsie. Nach *Vassale* gehört auch die Eklampsie zu den infolge einer Funktionsverminderung der Epithelkörper entstandenen motorischen Reizneurosen; er empfiehlt die Substitutionstherapie mit Verfütterung von Parathyreoidin und berichtet über günstige Erfolge.

Innere Sekretion des Pankreas.

Im Jahre 1889 entdeckten *v. Mering* und *Minkowski*, daß die Exstirpation des Pankreas beim Hunde außer den Verdauungsstörungen, welche durch das Fehlen des pankreatischen Saftes im Darm bedingt sind, eine andauernde Zuckerausscheidung im Harne und alle sonstigen Symptome eines schweren Diabetes mellitus, wie Polyurie, Polyphagie und eine zum Tode führende Abmagerung, zur Folge hat. Schon früher wurden von seiten mancher Kliniker innige Beziehungen zwischen Diabetes und Pankreaserkrankungen vermutet und den anatomischen Befunden am Pankreas bei dieser Erkrankung eine pathogenetische Bedeutung zugeschrieben. Für diese Hypothese war nunmehr eine experimentelle Grundlage gewonnen, und es war zugleich eine neue, bis dahin unbekannte Funktion des Pankreas aufgedeckt.

Die Entdeckung von *v. Mering* und *Minkowski*, welche gleichzeitig und unabhängig von diesen Forschern auch von *de Domenicis* gemacht, doch in ihrer Bedeutung nicht entsprechend gewürdigt wurde, ist durch zahlreiche Untersucher (*Lépine, Hédon, Gléy, Thiroloix, Caparelli, Harley, Schabad, Cavazzani, Sandmeyer, Selig, Rumboldt* u. a.) in vielen Hunderten von Versuchen bestätigt worden.

Die vereinzelten Angaben, in welchen das konstante Auftreten der Glykosurie nach der Pankreasexstirpation bestritten wurde, fanden ihre hinreichende Erklärung in der für den ersten Blick auffallenden Tatsache, daß nur die vollständige oder, soweit diese Operation durchführbar ist, nahezu vollständige Entfernung des Organes zu den schweren Folgeerscheinungen führt. Hinterläßt man ein Stückchen, etwa ein Drittel bis ein Fünftel aus irgend einem Anteil der Drüse, dann bleibt die Glykosurie zunächst aus. Wird das zurückgebliebene Stückchen durch sekundäre Prozesse zerstört oder durch eine zweite Operation entfernt, dann tritt plötzlich der schwere Diabetes auf. Wiesen schon diese Beobachtungen darauf hin, daß die Ursache der Stoffwechselstörungen nicht in den durch das Fehlen des pankreatischen Saftes bedingten Verdauungsstörungen gesucht werden kann, und daß auch die bei der Operation gesetzten schweren Schädigungen der Blutversorgung des Organes, sowie reizende oder destruierende Alterationen der Nerven kaum in Frage kommen können, so hat *Minkowski* und bald nachher unabhängig von ihm *E. Hédon* durch

eine elegante Versuchsanordnung zeigen können, daß beim Pankreasdiabetes weder Gefäß- und Nervenläsionen, noch auch der Wegfall der äußeren Sekretion des Organes als pathogenetische Faktoren zu betrachten sind. Es wurde nämlich jener Teil des Hundepankreas, welcher im Mesenterium des Duodenums liegt und von *Pflüger* als Processus uncinatus bezeichnet wird, mit seinem Gefäßstiel unter die Bauchhaut transplantiert. Ist das verpflanzte Stück genügend vaskularisiert und ernährt, dann kann man in einer zweiten Sitzung die übrigen Teile des Pankreas vollkommen entfernen, ohne daß ein Diabetes eintritt. Wird nun in einer dritten Sitzung mittelst einer leichten extraperitonealen Operation der transplantierte Pankreasteil auch entfernt, dann tritt der zum Tode führende schwere Diabetes ein.

Der Pankreasdiabetes bildete in der Folgezeit den Gegenstand der eifrigsten experimentellen Untersuchungen. Die totale Exstirpation des Pankreas ist zunächst an verschiedenen Tierarten ausgeführt worden. Schon *Minkowski* fand den Diabetes nicht nur beim Hunde, sondern auch bei der Katze und beim Schwein. *Hédon* sah ihn beim Affen. Beim Kaninchen tritt nach Verödung des Pankreas ein leichter, in einer alimentären Glykosurie sich manifestierender Diabetes ein. Bei Vögeln führt die Pankreasentfernung nur bei fleischfressenden Tieren zu einem leichten Diabetes *(Weintraud)*, während die körnerfressenden nur eine starke Hyperglykämie und Schwund des Leberglykogens, aber keine Glykosurie aufweisen *(Kausch)*. Bei Kaltblütern konnte *Aldehoff* beim Frosch und bei der Schildkröte nach der Pankreasexstirpation eine Glykosurie konstatieren. Auch *Markuse* und *Pflüger* berichteten über den Pankreasdiabetes beim Frosch. Die Glykosurie beim Frosch bleibt aus, wenn gleichzeitig die Leber exstirpiert wird. Bei Fischen konnte *Caparelli* am Aal nur zweimal unter 11 Fällen nach Pankreasexstirpation eine leichte Glykosurie beobachten, während nach *Diamare* bei Torpedo marmorata stets eine Hyperglykämie und Glykosurie auftritt.

Die meisten Erfahrungen über Pankreasdiabetes beziehen sich auf den Hund. An diesem Versuchstier ist auch die nähere experimentelle Analyse durchgeführt worden.

Nach der totalen Exstirpation des Pankreas tritt beim Hund im Verlaufe der nächsten Stunden, zuweilen erst am nächsten Tage Zucker im Harn auf. Die Zuckermenge steigt in den nächsten Tagen, wenn die Tiere Nahrung aufnehmen, progressiv an und erreicht in 3—5 Tagen das Maximum von 8—12%. Läßt man die Tiere hungern, dann tritt die Zuckerausscheidung ebenfalls, doch weniger intensiv ein. Mit Rücksicht darauf, daß neben der Glykosurie auch eine Polyurie erheblichen Grades besteht, ist die absolute Menge des ausgeschiedenen Zuckers ziemlich groß. Hunde von 10—15 *kg* Gewicht scheiden bei gemischter, besonders kohlehydrathältiger Kost in 24 Stunden 1—1½ *l* Harn mit durchschnittlich 8 bis 10%, also im ganzen 120—150 *g* Zucker aus. Von den übrigen Diabetessymptomen zeigen die Tiere eine gesteigerte Gefräßigkeit und vermehrten Durst, Polyphagie und Polydypsie. Bei der reichlichen Nahrungsaufnahme ist die zunehmende Abmagerung der Tiere besonders auffallend. Zunächst äußert sich diese in einem rapiden Zerfall des Körperfettes, aber auch der Fleischbestand erfährt bald eine beträchtliche Einbuße, so daß die operierten Tiere in der kurzen Zeit von 3—4 Wochen zum Skelett ab-

magern und im Zustande hochgradigster Inanition zugrunde gehen. Dabei ist die Abmagerung nur zum Teil auf jene Verdauungsstörungen zu beziehen, welche durch den Ausfall der äußeren Sekretion des Pankreas bedingt sind. Die Zuckerausscheidung der Tiere hält noch bis an das Lebensende an; erst am letzten Tag ante mortem verschwindet der Zucker im Harn. Außer Zucker ist noch Azeton, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure im Harne nachzuweisen.

Die Lebensdauer der Tiere ist zunächst von der operativen Technik des Experimentators, weiters davon abhängig, ob die Entfernung des Organs ohne Infektion und insbesondere ohne die so häufige Komplikation einer sekundären Duodenalnekrose mit nachfolgender Perforationsperitonitis gelungen ist. Es ist auch der Umstand zu berücksichtigen, daß beim schweren Diabetes die Operationswunde wegen ihrer langsamen Zuheilung auch eine gewisse Gefahr für das Leben des Tieres bedeutet. Beim Fehlen aller dieser Nebenumstände gehen die Tiere an den Folgen der Stoffwechselstörung 3 bis spätestens 4 Wochen nach der Operation zugrunde. Überlebt ein Tier längere Zeit, dann ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die Entfernung des Pankreas keine vollständige war und geringe Reste hinterlassen wurden.

Die Autopsie der eingegangenen Tiere ergibt außer der Abmagerung keine irgendwie bemerkenswerten Organveränderungen. Man findet Fettdegeneration der Leber und in den Nieren, Dilatation und hypertrophische Veränderungen im Magendarmkanal, nach *Boccardi* auch Veränderungen im Zentralnervensystem.

Partielle Pankreasexstirpation. Entfernt man nur einen Teil des Pankreas und hinterläßt man aus irgend einem, gleichgültig welchem Anteile des Organes etwa $^1/_4$ oder nur $^1/_5$, dann bleibt die Glykosurie aus. Man kann sogar einen großen Teil des Pankreas entfernen; wenn der zurückgebliebene Anteil nur genügend vaskularisiert und ernährt ist, wird man doch die dauernde Glykosurie vermissen und nur eine vorübergehende Zuckerausscheidung im Harn antreffen. Hierbei ist es gleichgültig, ob der zurückgelassene Anteil in situ belassen oder außerhalb der Bauchhöhle verlagert wird. Die Verlagerung des Processus uncinatus mit Gefäßstiel unter die Bauchhaut verhütet die Glykosurie. Durchschneidung des Gefäßstieles bedingte in den Versuchen von *Hédon* keine Glykosurie, doch konnte in letzter Zeit *Lombroso* bei *Minkowski* zeigen, daß die nachträgliche Abbindung des Gefäßstieles doch eine leichte und vorübergehende Glykosurie zur Folge hat. In einem Versuche führte die 8 Tage später vorgenommene Entfernung des offenbar von seiten einer größeren Hautarterie genügend versorgten, verlagerten Pankreasstückes zu einem schweren, tödlichen Diabetes.

Eine partielle Exstirpation resultiert manchmal unabsichtlich, wenn kleine Pankreasstückchen zurückgelassen werden. Bei Zurücklassung geringerer Reste beobachtet man häufig einen sogenannten leichten Diabetes, wobei nur nach Kohlehydratzufuhr Zucker im Harn erscheint, der bei Fleischnahrung wieder verschwindet. In vielen Fällen kann diese leichte Form in die schwere übergehen, wenn das zurückgelassene Pankreasstück fortschreitend degenerativ atrophiert (*Sandmeyer*scher Diabetes).

Der Stoffwechsel im Pankreasdiabetes.

Die Störungen des Stoffwechsels nach Exstirpation des Pankreas manifestieren sich in der Glykosurie und der ihre unmittelbare Ursache darstellenden Hyperglykämie, in dem Verschwinden des Reserveglykogens und in einem besonderen Verhalten des Organismus gegenüber den verschiedenen Kohlehydraten, in der durch den Mangel an Kohlehydraten im Umsatz vermehrten Bildung von Azetonkörpern, der Säureüberladung des Blutes (Azidose) mit ihrem gefährlichen Folgezustande, dem Coma diabeticum, in Veränderungen des Gaswechsels und des Gesamtstoffwechsels und den sekundären Folgen für den Ernährungszustand (Polyphagie und Abmagerung).

Glykosurie. Das charakteristische, am frühesten und leichtesten nachweisbare Krankheitssymptom nach Entfernung des Pankreas ist das Auftreten von Traubenzucker (Dextrose) im Harne. Die Größe und Intensität der Zuckerausscheidung unterliegen großen Schwankungen, welche zum Teil durch äußere Faktoren, in erster Linie durch die Menge und Art der Nahrung, dann aber auch durch Muskelarbeit, äußere Temperatur etc. bedingt sind. Doch auch beim Gleichbleiben all dieser Umstände sind zwei durch Übergänge miteinander verbundene Typen zu unterscheiden, welche im wesentlichen der leichten und schweren Form des menschlichen Diabetes entsprechen. Beim experimentellen Pankreasdiabetes kann jedoch die für den menschlichen Diabetes von *Seegen* behauptete prinzipielle Differenz beider Formen gar nicht in Betracht kommen. Der Unterschied ist nur quantitativ, von der Größe des Funktionsausfalles des Pankreas abhängig.

Die partielle Exstirpation entsprechend großer Abschnitte des Organs hat eine leichte Glykosurie, die Totalexstirpation eine schwere Glykosurie zur Folge. Die erstere kann bei der sekundären Atrophie der zurückgelassenen Reste in die letztere übergehen *(Sandmeyer).* Klinisch ist der leichte Diabetes dadurch gekennzeichnet, daß der Harn nur nach Kohlehydratzufuhr Zucker enthält, bei Entziehung der Kohlehydrate aber bald zuckerfrei wird. Bei der schweren Form ist die Zuckerausscheidung auch bei ausschließlicher Fleischnahrung oder im Hungerzustande vorhanden, nur ihre Größe ist vermindert. Wie *Minkowski* gezeigt hat, besteht nach der Totalexstirpation auf der Höhe der Stoffwechselstörung eine genau bestimmte Intensität der Zuckerausscheidung, welche durch das Verhältnis des Harnzuckers zum Harnstickstoff meßbar ist und im Hunger oder bei kohlehydratfreier Nahrung in dem Quotienten D : N = 2·8 : 1 ihren Ausdruck findet. Die späteren zahlreichen Untersuchungen bestätigten nahezu übereinstimmend, daß beim totalen Pankreasdiabetes des Hundes nur geringe Schwankungen des *Minkowski*schen Quotienten 2·8 vorkommen, daß somit in dem durch diesen Quotienten gegebenen Umfange Zucker aus Eiweiß gebildet wird. Wie bereits pag. 68 erwähnt, bedingt die vorhergehende oder gleichzeitige Exstirpation der Schilddrüse beim pankreaslosen Tier einen Anstieg des Quotienten D:N auf 3·5 und darüber *(Eppinger, Falta* und *Rudinger).*

Die Nahrungszufuhr vermehrt die absolute Menge des ausgeschiedenen Zuckers. Bei Eiweißnahrung steigt und fällt der Zucker mit dem Stickstoff des Harnes *(Minkowski, Berger, Lehmann, Bendix).* Fettzusatz vermehrt die Glykosurie im allgemeinen nicht, doch konnten *Falta, Eppinger* und *Rudinger* bei pankreasdiabetischen Hunden durch

Fettzufuhr einen vorübergehenden starken Anstieg des Quotienten D:N beobachten, welcher nach Adrenalininjektion noch weiter in die Höhe ging.

Das Verhalten der verschiedenen Kohlehydrate der Nahrung betreffend fand *Minkowski*, daß die meisten Kohlehydrate: Amylum, Traubenzucker, Milchzucker, Rohrzucker nahezu restlos als Glykose ausgeschieden werden. Nur von der Lävulose wird ein großer Teil im Organismus verbraucht. Nach der Verfütterung mit Lävulose ist eine beträchtliche Glykogenablagerung in der Leber und in den Muskeln nachzuweisen.

Diese Angaben von *Minkowski* sind von *Sandmeyer* und neuestens auch von *Pflüger* bestätigt worden. Nach *Eppinger* und *Falta* wird durch Lävulosezufuhr auch der pathologisch gesteigerte Eiweißzerfall des pankreaslosen Hundes nahezu auf die Norm herabgedrückt, woraus geschlossen werden kann, daß ein Teil der Lävulose auch wirklich verbrennt.

Von sonstigen Faktoren, welche die Intensität der Glykosurie beeinflussen, wäre zunächst die wechselnde Außentemperatur zu erwähnen. Nach *Lüthje* wird bei sehr niedriger Außentemperatur der Quotient D:N sehr hoch und bei hoher Temperatur sehr niedrig gefunden. Doch konnten *Minkowski* und *Allard*, *Falta, Mohr* derartige Beziehungen zwischen Außentemperatur und Zuckerausscheidung nicht konstatieren.

Die Eigentemperatur beeinflußt die Intensität der Zuckerausscheidung. Mit einer Steigerung der Verbrennungsprozesse und dem vermehrten Eiweißzerfall bei erhöhter Temperatur und insbesondere im Fieber kann eine Steigerung der Glykosurie eintreten. Gewöhnlich beobachtet man aber bei den operierten Tieren zugleich mit dem Auftreten einer infektiösen Peritonitis und allgemeinen Sepsis eine starke Verminderung oder sogar ein völliges Verschwinden des Harnzuckers. Erzeugt man bei einem pankreaslosen Hunde experimentell eine toxische Nephritis (z. B. mit Kantharidin oder Chromsalzen), tritt gleichfalls eine starke Abnahme in der zur Ausscheidung gelangenden Zuckermenge ein (eigene Versuche). Bekannt ist, daß pankreasdiabetische Hunde sub finem vitae gar keinen Zucker mehr ausscheiden, doch besteht hierbei noch eine beträchtliche Hyperglykämie *(Falta, Grote* und *Staehelin).* Analoge Beobachtungen beim menschlichen Diabetes (Abnahme der Zuckermenge mit gleichzeitiger Hyperglykämie im Fieber, bei Nephritis) erklärte *v. Noorden* durch eine Zunahme der Dichtigkeit des Nierenfilters für Zucker, eine Annahme, die von *L. Pollak* auch für die Verminderung der Glykosurie nach wiederholten Adrenalininjektionen akzeptiert worden ist.

Der Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung ist bei pankreasdiabetischen Tieren noch nicht genügend untersucht. *Heinsheimer* fand eine günstige Beeinflussung der übrigens nicht maximalen Glykosurie durch anstrengende Muskelarbeit, während die völlig pankreaslosen Hunde von *Falta*, *Eppinger* und *Rudinger* nach einstündigem Laufen in der Tretbahn unter rapidem Absinken der N- und D-Ausscheidung und der Temperatur im Verlaufe weniger Stunden eingingen.

Hyperglykämie. Die unmittelbare Ursache der Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes, wie übrigens bei allen experimentellen Glykosurien mit Ausnahme der sog. renalen Formen (Phloridzin, Nierengifte) bildet der über die Norm gesteigerte Zuckergehalt des Blutes. Bei dem normalen Blutzuckerwerte von zirka 0·1% erweist sich der Nierenfilter für Zucker

dicht, übersteigt aber die Zuckermenge des arteriellen Blutes diese Grenze und ist insbesondere die Hyperglykämie von einiger Dauer, dann wird der Traubenzucker durch die Niere nicht mehr im Blute zurückgehalten, sondern tritt in den Harn über. Die Hyperglykämie erheblichen Grades ist eine konstante Folge der Pankreasexstirpation. Sie ist auch in jenen Fällen vorhanden, in welchen wie bei den körnerfressenden Vögeln die Glykosurie fehlt *(Kausch)*. Die Ursache der Hyperglykämie ist eine Störung jenes Regulationsmechanismus, welcher den normalen Zuckergehalt des Blutes garantiert. Ohne zunächst auf das Wesen dieser Störung hier schon näher einzugehen, mögen nur die Begleiterscheinungen der Hyperglykämie hervorgehoben werden.

Wichtig ist zunächst das Verhalten des Glykogenbestandes im Körper. Nach der Pankreasexstirpation verschwindet das Glykogen aus der Leber sehr frühzeitig bis auf Spuren. In allen Fällen von schwerem Pankreasdiabetes findet man schon nach wenigen Tagen nur minimale Spuren von Glykogen in der Leber, die dann auch weiterhin nicht vollkommen verschwinden; doch sind auch nach reichlicher Kohlehydratfütterung nur Spuren von Glykogen nachzuweisen. Bei der leichten Form des Diabetes können noch ansehnliche Mengen von Glykogen in der Leber vorhanden sein. Das Muskelglykogen ist nach Ausrottung des Pankreas gleichfalls quantitativ stark vermindert, doch scheinen die Muskeln ihren Glykogenbestand viel hartnäckiger festzuhalten, als die Leber. Auffallend ist im Gegensatz zum Glykogenschwund in der Leber der hohe Glykogengehalt der Leukozyten *(Ehrlich)*. Dieser dürfte auf eine Glykogenmästung der Zellen im zuckerreichen Blute zurückzuführen sein.

Das Fehlen der Glykogenablagerung erstreckt sich nicht auf alle Kohlehydrate. Wie *Minkowski* nachgewiesen hat, findet nach Fütterung mit Lävulose (Fruchtzucker) eine Aufstappelung von Glykogen in der Leber und den Muskel statt. Wie bereits erwähnt, führt die Aufnahme von Lävulose auch keine Steigerung der Glykosurie herbei. In diesem Befunde erblicken die neueren Untersucher *(L. Pollak, Neubauer)* den Ausdruck für eine größere Resistenz des Lävuloseglykogens (Fruktogen) gegenüber dem Glykoseglykogen (Dextrogen). Wie *S. Fraenkel* mit Recht betont, wird bei der Verfütterung eines jeden Kohlehydrates stets dasselbe rechtsdrehende Glykogen gebildet, welches bei der Hydrolyse Dextrose liefert und kein Untersucher hat noch ein anderes Glykogen gesehen, so daß für die Erklärung der Lävuloseversuche eine andere Tatsache als die der Bildung eines differenten Glykogens herangezogen werden muß. Er weist auf die wenig berücksichtigten Experimente *Henris* hin, aus welchen eine hemmende Aktion der Lävulose auf die Invertinwirkung hervorgeht. Es wäre demnach an eine Hemmung der fermentativen Prozesse in der Leber durch die Lävulose zu denken.

Die Ausschüttung der Glykogenvorräte kann nicht die einzige Quelle für die Zuckervermehrung im Blute darstellen. Denn sie ist unabhängig vom Glykogenbestande. Nachdem die Glykogenvorräte erschöpft sind und die etwaigen Kohlehydrate der Nahrung rasch ausgeschieden werden, kann die Quelle des überschüssigen Blutzuckers nur in den Eiweißkörpern und Fetten gesucht werden. Bei kohlehydratfreier, eiweißreicher Nahrung könnte man noch daran denken, daß bei der Zuckerbildung aus Eiweiß das Glykogen als Zwischenstufe passiert wird. Doch bei der Fettfütterung wird dieser Umweg sicher nicht betreten, doch besteht auch hier noch eine erhebliche Glykosurie und Hyperglykämie.

Der Mangel an Kohlehydraten im Umsatz bildet die Hauptursache für ein weiteres wichtiges Symptom des Diabetes, für das vermehrte Auftreten von Azetonkörpern (Oxybuttersäure, Azetessigsäure, Azeton) im Harne, für die sogenannte **Azidose.** Die Azetonkörper entstehen schon de norma im Tierkörper zum Teil aus den Aminosäuren des Eiweißes *(Embden)*, der Hauptsache nach aber aus Fettsäuren, als intermediäre Produkte bei der Kohlehydratbildung aus Fett. Es ist eine ursächlich noch nicht klargestellte, doch unzweifelhafte Tatsache, daß diese Azetonkörper doch erst dann zur Ausscheidung gelangen, daß eine Ketonurie nur dann in Erscheinung tritt, wenn im Organismus keine Kohlehydrate abgebaut werden. So wird die Azetonurie bei der Inanition und in jenen Krankheitszuständen verständlich, wo die Nahrungsaufnahme im allgemeinen und die Zufuhr der Kohlehydrate im besonderen stark eingeschränkt ist. Beim schweren Diabetes entfallen nicht nur die Nahrungskohlehydrate, sondern es wird auch der größte Teil des aus anderen Quellen stammenden Zuckers ausgeschieden; es kommt daher zu einer stark vermehrten Azetonkörperbildung und zu einer Ketonurie erheblichen Grades.

Die Überladung des Blutes mit Oxybuttersäure und Azetessigsäure führt zu einer Säureintoxikation, in welcher *Naunyn* und seine Schule das Wesen des diabetischen Koma erblicken will. Der Organismus des Fleischfressers verfügt zwar in dem beim Abbau des Eiweißmoleküls frei werdenden Ammoniak über einen chemischen Schutzkörper, welcher die im Übermaße entstehenden Säuren abzusättigen vermag. Mit der gesteigerten Säureproduktion tritt demnach eine Vermehrung des Ammoniaks auf Kosten des Harnstoffs im Harne ein. Doch reicht der Ammoniak bei der andauernden Säurebildung zur Neutralisation nicht hin, auch das fixe Alkali der Gewebe wird herangezogen, im Harne erscheinen die Erdalkalien, Kalk und Magnesia, in vermehrter Menge *(D. Gerhardt* und *W. Schlesinger)*, dennoch nimmt die Alkaleszenz des Blutes und der Gewebe stark ab und es tritt das Koma als Zeichen der Alkaleszenzverarmung auf.

Diese experimentell und klinisch gut fundierte Theorie des Coma diabeticum ist heute fast allgemein anerkannt. Das Versagen der auf sie begründeten Alkalitherapie führt *v. Noorden* zu der Auffassung, daß bei der diabetischen Intoxikation nicht allein die Säureüberproduktion im allgemeinen, sondern auch die spezifischen Giftwirkungen der einzelnen intermediären Produkte (Oxybuttersäure und Azetessigsäure) eine Rolle spielen.

Die Azetonurie bei pankreaslosen Hunden ist eine konstante Erscheinung und um so auffälliger, als bei dieser Tierart de norma Azetonkörper im Harne nicht nachzuweisen sind und es auch experimentell nur schwer gelingt, eine Ketonurie herbeizuführen. Auch das Krankheitsbild des diabetischen Koma ist bei pankreaslosen Hunden nicht selten zu sehen, und viele Tiere verenden im Koma.

Eine wesentliche Abänderung erfährt durch die Entfernung des Pankreas der **Gesamtstoffwechsel.** Die Zuckeranhäufung im Blute betrachtete man früher als Folge der Unfähigkeit der Kohlehydratverbrennung und der Herabsetzung der Oxydationsprozesse im allgemeinen. *Falta, Grote* und *Stachelin* (1907) zeigten jedoch, daß beim pankreasdiabetischen Hund die Verbrennungsprozesse mächtig anschwellen, denn der Hungereiweißumsatz solcher Tiere kann mehr als das Dreifache der Norm betragen. Auch die Fettzersetzung ist beträchtlich gesteigert. Es wäre hierbei zunächst an einen toxogenen Eiweißzerfall zu denken.

Nach *Eppinger, Falta* und *Rudinger* wird die Oxydationssteigerung nach Entfernung des Pankreas dadurch herbeigeführt, daß mit dem Wegfall der vom Pankreas de norma ausgehenden Hemmungen die Schilddrüse ihre akzeleratorische Wirkung auf den Stoffwechsel in verstärktem Maße entfalten kann.

Sicher ist, daß die Umsatzsteigerung eine rasche Einschmelzung des Eiweißbestandes und dadurch die Abmagerung des Körpers zur Folge hat. Für die letztere ist übrigens in dem ständigen Kaloriendefizit, welches durch das Abströmen der nicht verwerteten Kohlehydrate entsteht, eine weitere Erklärung gegeben. Das erhöhte Nahrungsbedürfnis und die vermehrte Nahrungsaufnahme, die Polyphagie, können den auf zwei Wegen zustande gekommenen Kalorienausfall nicht in genügendem Ausmaße decken und den rapid fortschreitenden Körperverfall nicht verhindern. Die pankreaslosen Hunde zeigen innerhalb weniger Wochen extreme Grade der Abmagerung und gehen zumeist an Inanition zugrunde.

Zur Theorie des Pankreasdiabetes.

Eine befriedigende Erklärung der Ursachen des Diabetes nach Pankreasexstirpation, eine abschließende **Theorie des Pankreasdiabetes** kann heute, trotzdem in den seit seiner Entdeckung vergangenen Dezennien diese Frage den Gegenstand eingehender und mühevoller Untersuchungen und eifriger Diskussionen gebildet hatte, noch nicht gegeben werden. Wir müssen uns hier auf eine kurze Darstellung der vorgebrachten Anschauungen beschränken.

Die Entdecker des Pankreasdiabetes, *v. Mering* und *Minkowski,* haben das Auftreten des Diabetes auf das Aufhören einer besonderen Funktion des Pankreas zurückgeführt, einer Funktion, welche für den normalen Gebrauch des Zuckers im Organismus notwendig ist. *Minkowski* kam dann nach Erörterung der möglichen Annahmen zum Schlusse, daß das Pankreas etwas hergibt, was bei der Zersetzung des Zuckers im Organismus mitwirkt. Die Ursache des Diabetes sei das Aufhören der innersekretorischen oder positiven Funktion des Pankreas im Sinne von *v. Hansemann.*

Gegen diese Schlußfolgerung hat *de Dominicis,* der die Glykosurie nach Pankreasexstirpation unabhängig von *v. Mering* und *Minkowski* zu gleicher Zeit entdeckte, Einwände erhoben. Nach seiner Meinung ist die Glykosurie keine regelmäßige Folge der Totalexstirpation, sondern nur ein Teilsymptom jener schweren Ernährungsstörungen, welche durch den Wegfall der äußeren Sekretion des Pankreas hervorgerufen werden. Infolge des Fehlens des äußeren Pankreassekretes trete eine mangelhafte Verdauung der Nahrungsstoffe im Darm ein. Es werden Gifte gebildet, welche nach ihrer Resorption den Chemismus der Gewebe schädigen und zur Zuckerbildung führen. *de Dominicis* zeigte damals, daß der Darmextrakt pankreasloser Hunde einen allerdings geringen Grad Glykosurie beim gesunden Tiere hervorruft. In neuester Zeit gibt er an, daß man durch Injektion von Duodenalsekret pankreasloser Hunde eine schwere, dauernde Glykosurie erzeugen kann. Daß das Pankreas durch seine äußere Sekretion auf die Resorption der Nahrungsstoffe im Darm einen gewissen Einfluß aus-

übt, ist nicht zu bestreiten. *Sandmeyer* konnte zeigen, daß die Verfütterung von Pankreas die Verdauung und Resorption der Nahrung steigert. Das Gleiche fand *Lombroso* nach Einführung von Pankreassaft in das Duodenum. Beim pankreaslosen Tier wird aber hierdurch die Zuckerausscheidung nur gesteigert, bezw. bei der leichten Form des Pankreasdiabetes erst recht eine Glykosurie hervorgerufen. Durch die Transplantationsversuche von *Minkowski, Hédon*, *Thiroloix* ist aber die Unabhängigkeit des Diabetes von der äußeren Sekretion des Pankreas mit Sicherheit bewiesen.

Der Annahme einer inneren Sekretion des Pankreas wurde noch von einem anderen Gesichtspunkte aus widersprochen. Hier, wie bei allen Organen mit innerer Sekretion, deren Entfernung von Krankheitserscheinungen gefolgt ist, sind zur Erklärung der letzteren die bei der Exstirpation unvermeidlichen Nervenverletzungen herangezogen worden. Die Gebrüder *Cavazzani,* sowie *Thiroloix* wollten die Folgen der Pankreasexstirpation auf die Schädigung der Nerven des Pankreas und der Leber zurückführen und stützten sich hiebei auf Versuche, in welchen die Exstirpation des Plexus solaris oder der Nerven der Pankreasgegend das Auftreten einer Glykosurie zur Folge hatte. *Pflüger,* der in der letzten Zeit die nervöse Hypothese des Pankreasdiabetes mit großem Eifer zu verteidigen suchte, verwies auf seine Beobachtungen, daß beim Frosch nicht nur nach Entfernung des Pankreas, sondern auch nach Resektion des Duodenums oder Durchschneidung des Mesenteriums zwischen Darm und Pankreas Glykosurie eintritt, wenngleich hierbei jede Verletzung und Zirkulationsstörung des Pankreas vermieden wurde. Die gleichen Resultate erhielt *Herlitzka.* Die Versuche an Hunden, welche nach Duodenalexstirpation Zucker im Harn zeigten, betrachtet *Pflüger* mit Rücksicht auf die kurze Lebensdauer dieser Tiere wohl als nicht beweiskräftig, doch verweist er auf ältere Versuche von *de Renzi* und *Reale*, welche auch beim Hund nach Resektion des Duodenums eine bis zum Tode anhaltende Glykosurie beobachten konnten.

Das Auftreten eines echten Diabetes nach Duodenalexstirpation konnten aber *Lauwens, Ehrmann, Rosenberg* und *Minkowski* nicht bestätigen und schreiben die zuweilen eintretende leichte Glykosurie Ernährungsstörungen des Pankreas zu. *Minkowskis* Versuch an einem Hunde, dem nach der Verlagerung des Pankreas das ganze Duodenum reseziert wurde und der vier Wochen nach der Operation zuckerfrei blieb, aber nach der jetzt ausgeführten Pankreasexstirpation eine schwere Diabetes bekam, spricht wohl entschieden gegen den sogenannten Duodenaldiabetes.

Für die Bedeutung des Duodenums bei der Entstehung des Diabetes können nur zwei Beobachtungen von *Zak* am Menschen, in welchen nach Verätzung des Duodenums eine Glykosurie vorhanden war, sowie die Experimente desselben Autors, in welchen nach Verätzung des Duodenums Glykosurie und Adrenalingehalt des Blutes (durch die Mydriasis am Froschauge) nachgewiesen werden konnten, angeführt werden.

Die Annahme von Nervenläsionen als Ursache des Pankreasdiabetes ist wohl durch die wiederholt erwähnten Transplantationsversuche und Exstirpation des Organes in mehreren Sitzungen vollständig widerlegt. Der gegen diese Beobachtungen angeführte Einwand von *Pflüger*, daß bei der Transplantation des Pankreas unter die Haut ein kleiner Nervenzweig erhalten geblieben sein könnte, die durchtrennten Nervenfasern wieder

ihre Beziehungen zu Nervenzentren erlangen konnten, bedarf wohl kaum einer weiteren Widerlegung. *Pflüger* selbst hat in seinen letzten Publikationen seine Ansicht soweit geändert, daß er eine innersekretorische Funktion des Pankreas bis zu einem gewissen Grade anerkennt. Daß diese innere Sekretion vom Nerven beeinflußt werden kann, wird ohne weiteres zuzugeben sein.

Wenn man somit das Bestehen einer inneren Sekretion des Pankreas im allgemeinen als feststehend betrachten kann, so muß doch mit Rücksicht auf die zweifache Bedeutung, welche dem Begriffe der inneren Sekretion insbesondere früher zuerkannt wurde, nämlich der positiv produktiven und der negativ entgiftenden Aktion, zunächst die Möglichkeit ins Auge gefaßt werden, daß die regelmäßige Pankreastätigkeit in der Zerstörung von sogenannten diabetogenen Substanzen besteht, welche sich nach der Exstirpation des Organes im Körper anhäufen und den normalen Umsatz der Kohlehydrate schädlich beinflussen können. Auch diese Auffassung ist von einzelnen Autoren (*Hédon* in seiner ersten Mitteilung, *Tuckett*) vertreten worden und fand in der Angabe von *Gaglio*, daß die Unterbindung des Ductus thoracicus das Zustandekommen der Glykosurie nach Pankreasexstirpation verhindere, eine scheinbare Stütze. Der letzterwähnte Befund konnte allerdings von keinem der späteren Experimentatoren (*Lépine, Hédon, Biedl*) bestätigt werden. In Anlehnung an die Anschauung von *de Dominicis* erblickten auch *Harley*, sowie *Vani* in dem Ausfall der Pankreastätigkeit eine Autointoxikation, deren wesentliche Symptome in schweren Ernährungsstörungen, unter anderem auch in einer Glykosurie und nervösen Erscheinungen bestehen sollen. Nach *Vani* kommt diese Selbstvergiftung durch Wegfall der endokrinen Funktion des Pankreas zustande.

Die Annahme einer Autointoxikation beim Pankreasdiabetes fand eigentlich niemals Anhänger. Mit der zunehmenden Einschränkung, welche die Hypothese der Selbstvergiftung beim Ausfall von Organtätigkeiten schon mit Rücksicht auf den Umstand, daß der Nachweis toxisch wirkender Stoffe bisher noch niemals gelungen ist, erfahren mußte, ist diese Erklärung auch beim Pankreasdiabetes vollkommen verlassen worden. In neuester Zeit erörtert nur *Zuelzer* die Möglichkeit, daß nach der Pankreasexstirpation schädliche Stoffe im Körper zurückbleiben, deren Ausscheidung oder Zerstörung der Bauchspeicheldrüse obliegt. Seine Befunde lassen allerdings auch eine andere Deutung zu.

Das gesamte Tatsachenmaterial über Pankreasdiabetes, insbesondere die tiefgehende Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels spricht wohl entschieden dafür, daß ein inneres Sekret des Pankreas in Wegfall gekommen ist, welches de norma im Kohlehydratstoffwechsel des Organismus eine ausschlaggebende Rolle spielt.

Gegen diese Annahme einer positiven Sekretion und Hormonbildung ist nun eingewendet worden, daß beim Pankreasdiabetes mit der Organotherapie keineswegs die erwarteten günstigen Erfahrungen gemacht werden konnten. Nach den vorliegenden Berichten waren die Erfolge einer Verfütterung von frischem oder getrocknetem Pankreas, sowie der subkutanen Injektion von Pankreasextrakten beim pankreaslosen Tier und beim pankreatischen Diabetes des Menschen nur unsichere. Die Angaben sind übrigens vielfach widersprechende. *Caparelli, Zuelzer, Dohrn* und *Mayer* sahen

positive Resultate, *Hédon, Gley, Lépine, Forschbach* u. a. nur negative. Aus den bereits im „Allgemeinen Teile" erörterten Gründen spricht jedoch die Wirkungslosigkeit der Organotherapie nicht gegen die innersekretorische, hormonbildende Tätigkeit eines Organes. Beim pankreaslosen Tier können wir von der Zufuhr des Pankreasextraktes ebensowenig eine Heilung der schweren Stoffwechselstörung erwarten, wie beim nebennierenlosen Tier von den Nebennierenextrakten eine Lebensrettung oder auch nur eine Verlängerung der Lebensdauer.

Die unsicheren und widersprechenden Erfolge der Organotherapie als Beweise gegen eine Hormonbildung im Pankreas verlieren aber völlig die Bedeutung gegenüber den Ergebnissen der methodisch weit überlegenen Transplantationsversuche. Als solche sind selbstverständlich die Experimente *Minkowskis* aufzufassen, in welchen Teile des Organs zunächst mit einem Gefäßstiel verlagert, dann auch dieser durchtrennt wurde und das eingeheilte Pankreasstück das Auftreten des Diabetes verhinderte. Die erfolglose Implantation unter die Rückenhaut des Frosches, über welche *Pflüger* berichtet, kommt demgegenüber nicht in Betracht.

Die innere Sekretion des Pankreas wurde fast zum Überflusse auch durch Parabioseversuche von *Forschbach* bewiesen. Bei parabiotischen Hunden trat nach der Exstirpation des Pankreas des einen Tieres nur eine geringe und vorübergehende Glykosurie ein. Die glatte Wundheilung, das Fehlen der Kachexie zeigten auch, daß die diabetische Stoffwechselstörung verhindert war. Es fanden beide Tiere mit der inneren Funktion eines Pankreas ihr Auskommen. Nach der Trennung bekam aber das pankreaslose Tier den typischen Diabetes.

Über die Art und Wirkungsweise des inneren Sekretes des Pankreas stellte zuerst *Lépine* eine Theorie auf, die nach mancher Richtung neue Gesichtspunkte und mannigfache Anregungen brachte, doch, wie wir heute bei einem Rückblick auf die Bemühungen von nahezu 20 Jahren sagen können, für die nähere Erkenntnis der Ursachen des Pankreasdiabetes keineswegs fördernd war. Nach der Theorie von *Lépine* wird im Pankreas eine Substanz produziert, welche für den normalen Zuckerverbrauch dem Organismus notwendig ist. Der normale Blutzucker soll nach dieser Anschauung durch ein zuckerzerstörendes, glykolytisches Ferment, das im Pankreas produziert, auf dem Wege des Ductus thoracicus in das Blut gelangt und dort an den weißen Blutkörperchen haftet, zerstört, beziehungsweise in den Geweben verbraucht werden. Mit der Exstirpation des Pankreas wird die Quelle dieses Ferments aus dem Körper entfernt. Beim experimentellen Pankreasdiabetes und auch beim spontanen menschlichen Diabetes sei das Blut an glykolytischem Ferment verarmt, es könne daher eine Zerstörung des Zuckermoleküls in diesem Blute nicht mehr in so erheblichen Maße stattfinden, wie im normalen. So komme es dann zur Anhäufung des Zuckers im Blute und zur konsekutiven Zuckerausscheidung durch die Nieren.

Die *Lépine*sche Theorie konnte schon bei Nachprüfung der tatsächlichen Grundlage, nämlich der Verminderung der Blutglykolyse beim menschlichen Diabetes als widerlegt gelten. Nachdem aber weiters der Nachweis erbracht wurde, daß das Verschwinden des Zuckers im Blute bei Bluttemperatur keineswegs als Beweis für das Vorhandensein eines glykolytischen Fermentes betrachtet werden kann, indem einerseits die Menge von Zucker in eiweißhaltiger Flüssigkeit einem exakten Nachweise schon an sich schwer

zugänglich ist, andrerseits aber bereits der Alkaligehalt des Blutes genügt, um eine Zuckerzerstörung vorzutäuschen *(Bendix* und *Bickel)*, fehlt nunmehr jede Basis für die Lehre *Lépines*.

Lépine hat seine ursprüngliche Theorie selbst verlassen und später die Existenz einer die Glykolyse hemmenden Substanz beim Diabetes angenommen. In Gemeinschaft mit *Boulud* ist es ihm nämlich gelungen, aus dem Harne von diabetischen und anderen Kranken kristallisierbare Körper darzustellen, deren Zufuhr bei gesunden Tieren Glykosurie erzeugte. Diese Substanz soll, wenn man sie durch die Gefäße des Pankreas hindurchgehen läßt, zerstört werden. In neuester Zeit behauptet *Lépine* allerdings wieder das Vorhandensein eines die Glykolyse begünstigenden inneren Sekretes im Pankreas.

Wenn gegen die Richtigkeit der *Lépine*schen Theorie schon a priori hervorgehoben wurde, daß der normale Verbrauch des Blutzuckers nicht im Blute, sondern in den Geweben stattfindet, so war es naheliegend, den Ort der Zuckerzerstörung im Pankreas selbst zu suchen. Beim Fehlen des Pankreasparenchyms müßte dann infolge des Mangels der Glykolyse eine Hyperglykämie und Glykosurie eintreten. Diese von *Baldi* vertretene Anschauung erhielt auch experimentelle Stützen. *Pal* konnte allerdings einen Unterschied im Zuckergehalte des arteriellen und venösen Blutes des Pankreas nicht vorfinden. *Baldi* hingegen fand in der Pankreasvene eine geringere Zuckermenge, als in der Karotis und auch eine Abnahme der Zuckermenge dann, wenn er mit Dextrose versetztes Blut durch das Pankreas strömen ließ. Weiterhin fand *Lépine*, daß wässerige Pankreasauszüge glykolytisch wirkten und diese Wirkung durch Säurezusatz eine Zunahme erfährt. *Lépine* nahm demnach im Pankreas die Anwesenheit eines Profermentes an, das durch die Säure in das glykolytische Ferment umgesetzt wird.

Das Vorhandensein eines zerstörenden Fermentes im Pankreas ist von einer Reihe von Autoren bestätigt worden, doch erkannte man seither, daß nicht allein das Pankreas, sondern viele andere Organe, wie Milz, Leber, Lunge, Nieren, Muskeln usw. glykolytisch wirken. Es wurde sogar die Zuckerzerstörung durch die Gewebe als die Folge der Wirkung der in allen Geweben verbreiteten oxydativen Fermente betrachtet. Nach den neueren Untersuchungen von *Jacoby, Blumenthal, N. Sieder* erscheint es aber wahrscheinlicher, daß die Glykolyse ein Vorgang sui generis ist, der in seinen Einzelheiten allerdings noch nicht völlig aufgeklärt erscheint. *Stoklasa* und seine Schüler betrachten die Glykolyse bei Pflanzen und Tieren als typische Alkoholgärung. Neben Alkohol und Kohlendioxyd fand *Stoklasa* beim Zuckerabbau durch Organenzyme noch Milchsäure, weiterhin Essig- und Ameisensäure, so daß nach ihm im Protoplasma enzymatische Prozesse sich vollziehen: 1. primär durch die Laktolase die Milchsäurebildung, und 2. durch die Alkoholase, die Alkohol- und Kohlendioxydbildung. Durch die Enzyme Azetolase und Formylase wird dann der weitere Abbau und unter Hinzutritt von Sauerstoff die Verbrennung zu Kohlendioxyd und Wasser bewerkstelligt.

Wenn auch die bei der Zuckerverbrennung im Organismus ablaufenden Prozesse noch weiterer Untersuchung bedürfen, so kann soviel als feststehend betrachtet werden, daß die Glykolyse ein durch die in allen Geweben vorkommenden Fermente durchgeführter Prozeß ist, und daß hierbei

dem Pankreas eine Sonderstellung allem Anscheine nicht zukommt. Wie durch die sehr sorgfältigen Versuche von *Ehrmann* und *Wohlgemuth* neuestens gezeigt wurde, enthält die Pankreasvene in ihrem Blute nicht mehr diastatisches Ferment, als irgend ein anderes Gefäß.

Eine Sonderstellung des Pankreas als zuckerzerstörendes Organ wurde dann von *O. Cohnheim* und gleichzeitig unabhängig von *R. Hirsch* behauptet. Nach den Versuchen von *Cohnheim* sollte weder Pankreaspreßsaft allein, noch Muskelpreßsaft allein eine erhebliche glykolytische Wirkung entfalten. Erst durch das Zusammenwirken beider wird eine vollkommene Zerstörung des Traubenzuckers herbeigeführt. *Cohnheim* nimmt an, daß das im Muskel enthaltene zuckerzerstörende Ferment erst durch einen im Pankreas enthaltenen Aktivator wirksam gemacht wird. Dieser Aktivator sei kochbeständig, löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, daher kein Ferment, sondern ein inneres Sekret. Bei der Untersuchung der Wirkung von steigenden Quantitäten des Aktivators konnte *Cohnheim* eine Überschußhemmung beobachten, welche er mit der Komplementablenkung in Analogie bringt.

Rahel Hirsch fand, daß die glykolytische Wirkung von Leberbrei durch Zusatz von Pankreasextrakt erheblich gesteigert wird. Sie nimmt an, daß vom Pankreas ein Proferment oder eine Kinase geliefert wird, durch welche dann der Leber die Fähigkeit der Glykolyse verliehen würde.

Die Ergebnisse von *Cohnheim* sind wohl zunächst bestätigt worden (von *Arnheim* und *Rosenbaum* und von *Sehrt* interessanterweise sogar an Mumienmuskeln aus der Zeit vor 300 Jahren v. Chr.), doch haben *Claus* und *Embden* in einer im *v. Noorden*schen Laboratorium ausgeführten sorgfältigen Nachprüfung der *Cohnheim*schen Versuche keinen Anhaltspunkt für die Existenz eines pankreatogenen Aktivators finden können und führen das Verschwinden des Zuckers auf bakterielle Verunreinigungen zurück. Auch *J. de Meyer,* sowie *Nanking* konnten die Ergebnisse der *Cohnheim*schen Versuche nicht bestätigen.

J. de Meyer (1904) sucht wie schon *Lépine* den Ort der Zuckerzerstörung im Blute. Nach seinen Versuchen befindet sich das glykolytische Ferment nicht in den Muskeln, sondern in den weißen Blutkörperchen und wird durch die Einwirkung des Pankreas aktiviert. Nach ihm ist im Pankreas eine sensibilisierende Substanz enthalten, welche ein in den Leukozyten befindliches und von diesen sezerniertes Proferment, das dem Fibrinferment analoge Eigenschaften hat, in das aktive glykolytische Ferment umwandelt. Auch *de Meyer* erblickt die Ursache des Pankreasdiabetes nach Pankreasexstirpation in dem Fehlen des inneren Sekretes, welches zur Aktivierung des glykolytischen Fermentes notwendig ist. Diese Anschauung kann mit denselben Argumenten wie die *Lépine*sche Theorie abgelehnt werden.

Auch *Vahlen* (1908) ist es nicht gelungen, einen Stoff im Pankreas nachzuweisen, welcher den Zucker in irgend einer Weise spaltet und dadurch der Oxydation leicht zugänglich macht. Er glaubt aber, daß die Möglichkeit bestehe, daß ein noch unbekannter Pankreasstoff, ohne selbst eine fermentative Spaltung auszuführen, eine Steigerung der vitalen Zuckerzersetzung bewirken könne. Es gelang ihm, aus dem Pankreas einen Bestandteil zu isolieren, welcher die alkoholische Gärung des Zuckers erheblich beschleunigte und auch bei Phloridzintieren eine erhebliche Herab-

setzung der ausgeführten Zuckermenge herbeiführte. Entscheidende Versuche an pankreaslosen Tieren sind von ihm nicht ausgeführt worden.

Überblicken wir nochmals die Arbeiten, welche, von dem Gedanken *Lépines* ausgehend, ein Verständnis für das Wesen des Pankreasdiabetes zu erlangen suchten, so sehen wir, daß ein einwandsfreier Beweis für die Annahme, daß das Pankreas einen die Glykolyse fördernden oder allgemeiner einen für den Zuckerverbrauch notwendigen Stoff liefere, bisher nicht beigebracht werden konnte. Die bis vor kurzem fast allgemein akzeptierte Auffassung des Pankreasdiabetes als eine Stoffwechselstörung, welche in der Hemmung der normalen Zuckerzerstörung besteht, erhielt bisher nicht die notwendigen Stützen und verliert auch demnach zunehmend an Geltung.

Die ältere Hypothese der gesteigerten Zuckerbildung wird wieder mehr in den Vordergrund gestellt und unter Heranziehung neuer Argumente vielfach vertreten. Hierbei vollzieht sich gewissermaßen eine Rückkehr zu der von *Chauveau* und *Kaufmann* schon 1893 vorgebrachten Lehre, die seinerzeit keinen Anklang finden konnte.

Im Mittelpunkte des Kohlehydratstoffwechsels steht die von *Claude Bernard* nachgewiesene „Glycogénie animale", der Prozeß der Glykogenansammlung und Zuckerbildung in der Leber. Aus den mit der Nahrung zuströmenden Kohlehydraten wird in der Leber das Glykogen gebildet und als Reservestoff angehäuft. In der Leber dürfte auch die Glykogenbildung aus Eiweiß stattfinden, wenn der Zufluß der Kohlehydrate ein mangelhafter ist. Hier erfolgt ferner der Abbau des Glykogens in die für die Gewebe brauchbare Form des Traubenzuckers. Aus dem Blute wird der Zucker von den Organen entnommen und zum Teil direkt für die Arbeitsleistung verwendet, zum Teil insbesondere in den Muskeln in Glykogen umgewandelt. Die Dextrose zu einem kolloidalen Polysaccharid, dem Glykogen zu kondensieren und das Glykogen wieder zu verzuckern, ist als eine allgemeine reversible Zellfunktion anzusehen.

Der Zuckergehalt des Blutes ist von der Zuckerproduktion in der Leber abhängig. Nach *Chauveau* und *Kaufmann* steht dieser Prozeß unter dem regulatorischen Einflusse des Nervensystems. Es sollen zwei nervöse Zentren im Kopf- und Halsmarke vorhanden sein, welche durch die von ihnen ausgehenden, in den Bahnen des Sympathicus verlaufenden, zentrifugalen Nerven die Zuckerbildung regulieren, ein hemmendes und ein reizendes oder richtiger förderndes Zentrum der Zuckerproduktion. Nach der ursprünglichen Auffassung der genannten Autoren sollten die nervösen Impulse zunächst zum Pankreas und von hier aus wieder auf dem Wege der Nerven zu der Leber gelangen und dort eine Abänderung in der Zuckerproduktion hervorrufen. Den zahlreichen Tatsachen, welche für eine chemische Korrelation sprachen, Rechnung tragend, änderten sie ihre Ansicht dahin ab, daß das Pankreas seinen Einfluß auf die Leber durch ein inneres Sekret entfalte, welches auf dem Blutwege der Leber eingeführt werde. Die Produktion des Sekretes stehe unter dem Einflusse des Nervensystems.

In der unseren heutigen Anschauungen am nächsten kommenden Fassung besagt die Theorie von *Chauveau* und *Kaufmann*, daß das innere Sekret des Pankreas nur zum Teil direkt auf die Leber, der Hauptsache nach auf die nervösen Zentren der Zuckerproduktion einwirkt, und zwar hemmend auf das Förderungszentrum und erregend auf das Hemmungszentrum. Auf

diese Weise kommt unter Vermittlung des Nervensystems eine zweifache Dämpfung der Zuckerbildung in der Leber vom Pankreas aus zustande. Mit dem Wegfall der inneren Funktion des Pankreas entfällt die Hemmung und zugleich auch die Einschränkung der Förderung, so daß eine starke Hyperglykämie in Erscheinung treten kann. Doch scheint der Wegfall der Hemmung das wesentliche Moment zu sein, denn *Hédon* und *Kaufmann* konnten zeigen, daß die Hyperglykämie, beziehungsweise Glykosurie beim Pankreasdiabetes keine maximale ist, sondern durch den Zuckerstich, d. h. durch die Reizung des Förderungszentrums noch eine weitere Steigerung erfahren kann. Nach dieser Theorie besteht das Wesen des Pankreasdiabetes in einer vermehrten Zuckerbildung, welche durch eine Störung in der Funktionskette: Zentralnervensystem—Pankreas—Leber ausgelöst wird.

Eine ähnliche Auffassung vertraten auch *Thiroloix* und in neuester Zeit *Pflüger*. Beide gehen von der Annahme aus, daß der Zuckergehalt des Blutes von zwei einander entgegenwirkenden Faktoren abhängig ist, die ihrerseits unter dem Einflusse des Nervensystems stehen. Der eine Apparat ist der zuckerproduzierende in der Leber und wird von dem Zuckerzentrum in der Oblongata beherrscht. Ihm steht die sogenannte antidiabetische Arbeitskraft antagonistisch gegenüber, welche eine Einschränkung der Zuckerproduktion herbeiführt. Sie wird in das Pankreas verlegt und gleichfalls unter die Herrschaft des Nervensystems gestellt. Während aber *Thiroloix* annimmt, daß das Pankreas seine hemmende Tätigkeit durch eine vom Nervensystem regulierte Abgabe eines inneren Sekretes ausübt, glaubt *Pflüger*, daß die antidiabetische Kraft der Bauchspeicheldrüse durch Nerven verliehen wird, welche vom Duodenum herrühren. Dieser Auffassung stimmt *Herlitzka* bei. Doch gibt *Pflüger* selbst für den *Sandmayer*schen Diabetes zu, daß die Drüsensubstanz des Pankreas eine Rolle spiele, indem möglicherweise die Epithelzellen ein antidiabetisches Ferment in den Blutstrom abgeben.

Aus diesen Auffassungen des Pankreasdiabetes ersehen wir bereits, daß die Vorstellung, der zufolge die Pankreasfunktion in einer Hemmung der Zuckerbildung bestehen dürfte, die Basis der neueren Theorien bildet. Nähere Aufklärungen über den Angriffspunkt des Pankreashormons und damit neue Gesichtspunkte für ein Verständnis des Pankreasdiabetes gewann man in letzter Zeit durch die Aufdeckung der Beziehungen des Kohlehydratstoffwechsels zu der Tätigkeit der übrigen innersekretorischen Organe.

Besondere Bedeutung erlangte die Entdeckung und nähere Analyse der Adrenalinglykosurie, durch welche der mächtige Einfluß der Nebenniere oder richtiger des Adrenalsystems auf den Zuckerhaushalt nachgewiesen wurde. Wir wissen nunmehr, daß das Adrenalin den Zuckertonus im Blute erhöht, indem es das Reserveglykogen mobilisiert und in weiterer Folge auch eine vermehrte Zuckerbildung aus anderem Material auslöst. In der Wirkung des Adrenalins und des Pankreashormons äußert sich ein gegenseitiger Antagonismus zunächst in symptomatischer Beziehung. Das innere Sekret des Pankreas kann die Adrenalinwirkung in mancher Richtung einschränken. Die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Pankreasextrakt im *Zuelzer*schen Versuch könnte so erklärt werden, daß das zugeführte Pankreashormon eine Verbrennung des überschüssigen Blutzuckers herbei-

führt. Doch ist auch eine andere Deutung möglich. Die antagonistische Wirkung beider Substanzen könnte in einer antagonistischen Beeinflussung des gleichen Angriffspunktes begründet sein. Mit anderen Worten, das Pankreas könnte jenen Apparat hemmen, welcher durch das Adrenalsystem fördernd beeinflußt wird. Unter Zugrundelegung unserer Kenntnisse über den Angriffspunkt des Adrenalins gelangen wir somit zu der Vorstellung, daß das Pankreashormon auf jenen nervösen Apparat, welcher die Zuckerbildung reguliert, einen hemmenden Einfluß ausübt. Für eine Hemmung sympathisch innervierter Organe von Seite des Pankreas spricht auch die *Löwi*sche Reaktion.

Wie aus den wiederholt besprochenen Untersuchungen von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* hervorgeht, hat auch der Schilddrüsenapparat einen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel, welcher anscheinend unter Vermittlung des Pankreas zustande kommt. Die vorliegenden Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß die Schilddrüse der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas entgegenwirkt, während die Epithelkörperchen sie begünstigen. Nachdem wir beim Schilddrüsenhormon eine funktionssteigernde Wirkung auf das vegetative Nervensystem annehmen konnten, kann auch die antagonistische Wirkung des Pankreashormons im Sinne einer Nervenwirkung des letzteren gedeutet werden.

Die angeführten Daten gestatten die Schlußfolgerung, daß das Pankreas mit Hilfe seines inneren Sekretes die Zuckerbildung in der Leber hemmt und diese hemmende Aktion durch die Beeinflussung nervöser Apparate zustande kommt. Der Wegfall der Pankreastätigkeit entfernt die normalen Hemmungen der Zuckerbildung. Dadurch kommt es zu einer Ausschüttung des vorhandenen Glykogens, zu einem raschen Abbau des aus den Kohlehydraten der Nahrung stammenden oder in Ermangelung dieser aus anderen Stoffen gebildeten Glykogens zu Glykose und damit zur Hyperglykämie und Glykosurie. Das Pankreashormon wirkt in der Peripherie anscheinend auf denselben nervösen Apparat wie das Adrenalin, denn, wie schon *Kaufmann* zeigen konnte, kommt der Pankreasdiabetes auch nach der Durchschneidung des Nervus splanchnicus ebenso zustande, wie die Adrenalinglykosurie.

Die Versuche, das Pankreashormon isoliert zu gewinnen, sind bisher ergebnislos geblieben. Über die chemische Natur desselben können wir bisher nichts Bestimmtes aussagen und sind auf Hypothesen angewiesen. Am nächsten liegt wohl die Annahme, daß die Substanz Fermentcharakter besitzt und in jenen Prozeß eingreift, welcher sich beim Abbau und der Neubildung des Glykogens in der Leber vollzieht. Die Tatsache, daß nach der Pankreasexstirpation durch Lävulosezufuhr noch eine Glykogenablagerung in der Leber erzielt werden kann, weist darauf hin, daß nicht die Glykogenbildung verloren gegangen ist, sondern der Glykogenabbau ungehemmt ablaufen kann. Das normale Pankreashormon ist eine die Diastasierung des Glykogens hemmende Substanz.

Über den Weg, welchen das Pankreashormon einschlägt, brachte eine große Versuchsreihe Auskunft, über welche ich bereits 1898 berichtet habe. Ich konnte feststellen, daß die Unterbindung des Ductus thoracicus am Halse oder die Ableitung der Duktuslymphe nach außen durch eine Fistel in der großen Mehrzahl der Fälle (66—86%) von einer andauernden Glykosurie gefolgt ist, die auch bei kohlehydratfreier Nahrung und im Hunger

fortbesteht. Die negativen Fälle finden ihre Erklärung, wenn man bedenkt, daß der Ductus thoracicus nicht der einzige Abflußweg der Lymphe ist.

Aus diesen Versuchen kam ich zu dem Schlusse, daß die Lymphe eine Substanz enthält, welche den Zuckerverbrauch im Organismus beeinflußt. Bei der Wiederaufnahme dieser Untersuchung in Gemeinschaft mit *Offer* (1907) konnte festgestellt werden, daß bei dieser Form des experimentellen Diabetes nach Adrenalininstillation in die Conjunktiva eine Mydriasis eintritt, welche nach *O. Löwi* für den Pankreasdiabetes charakteristisch ist. Es zeigte sich weiterhin, daß die Lymphe des Ductus thoracicus dem Adrenalin gegenüber Hemmungswirkungen besitzt, und daß man durch subkutane Injektion von Lymphe, sowie durch Verstärkung der normalen Lymphabsonderung durch Lymphagoga die Adrenalinglykosurie einschränken oder sogar völlig verhindern kann. Die in der Lymphe enthaltene, den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussende Substanz scheint demnach mit dem Pankreashormon identisch zu sein. Der pankreatische Hemmungsstoff der Zuckerbildung gelangt mit dem Lymphstrome in die Blutbahn.

Auf Grund dieser Feststellungen konnte erwartet werden, daß auch beim pankreaslosen Tier die intravenöse Injektion der aus dem Ductus thoracicus gesunder Hunde gesammelten Lymphe eine Verminderung der Glykosurie bewirken werde. Es lag diesbezüglich bereits eine positive Angabe von *Lépine* vor. *Falta* kam bei derselben Versuchsanordnung zu negativen Resultaten.

In meinen neueren Versuchen trat die Glykosurie herabsetzende Wirkung der Lymphe nach der Pankreasexstirpation klar zutage, insbesondere dann, wenn infolge der Hinterlassung geringer Pankreasreste bei der Operation die Stoffwechselstörung nicht maximal entwickelt war. Es zeigte sich an Tagen, in welchen solche Tiere große Mengen (200—500 cm^3) Duktuslymphe gesunder Hunde subkutan injiziert erhielten, ein Absinken des Quotienten D : N auf 1·5—1·2, während an dem lymphfreien Tage der Quotient 1·8, später sogar 2·1 betrug. Nebenbei bemerkt ermutigen diese Versuche zu einer Prüfung der therapeutischen Wirkung der Lymphe, beziehungsweise lymphagoger Substanzen in jenen Fällen von pankreatischem Diabetes des Menschen, wo nur eine Hypofunktion, aber kein vollkommener Ausfall des Pankreas angenommen werden kann.

Die Analogie des genuinen menschlichen Diabetes mit dem experimentellen Pankreasdiabetes ist in symptomatologischer Richtung eine so weitgehende, daß es durchaus begreiflich erscheint, wenn wir vielfach der Meinung begegnen, daß die **diabetische Stoffwechselstörung des Menschen** gleichfalls pankreatogenen Ursprungs und der Ausdruck der verminderten oder fehlenden innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas sei. Es muß allerdings bemerkt werden, daß in dem komplizierten Regulationsmechanismus des Zuckerhaushaltes an jedem Punkte eine krankhafte Alteration einsetzen kann, daß somit die Erkrankung jedes einzelnen der mit dem Kohlehydratstoffwechsel in Konnex stehenden innersekretorischen Organe und Störungen ihrer wechselseitigen Beziehungen zu einer vorübergehenden Glykosurie, ja sogar zu einem andauernden Diabetes führen können. Doch auch in diesen Fällen wird das Vorhandensein einer relativen Pankreasinsuffizienz anzunehmen sein.

Bei dieser Sachlage gewinnt die Frage der anatomisch nachweisbaren Veränderungen des Pankreas beim Diabetes des Menschen eine erhöhte Bedeutung. Pankreaserkrankungen beim menschlichen Dia-

betes sind schon vor der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes von mancher Seite beschrieben und ihre pathogenetische Bedeutung hervorgehoben worden. Die relativ geringe Anzahl der Diabetesfälle, in welchen tiefgreifende anatomische Läsionen des Pankreas nachgewiesen werden konnten und ihnen gegenüber die zahlreichen Fälle ohne anatomischen Befund am Pankreas, insbesondere aber die Kasuistik der schweren Erkrankungen des Pankreas ohne Diabetes bildeten schwerwiegende Argumente gegen die allgemeine Bedeutung des Pankreas bei dem Zustandekommen des menschlichen Diabetes.

In neuerer Zeit wurde den Veränderungen des Pankreas beim Diabetes von Seite der pathologischen Anatomen wieder eine erhöhte Aufmerksamkeit zuteil. Die morphologischen Befunde sollten auch zur Entscheidung der Frage beitragen, welche Gewebselemente des Pankreas die innere Sekretion besorgen. Hierüber wird noch näher berichtet. Hier sei nur bemerkt, daß nach den neueren Untersuchungen Pankreasläsionen der verschiedensten Art — chronisch-entzündliche und degenerative Veränderungen, Atrophien und Neoplasmen — in einer relativ großen Anzahl (nach *v. Hansemann* in etwa 70%) der Diabetesfälle angetroffen werden. Es handelte sich hierbei allerdings stets um schwere Formen der Krankheit, während über den pathogenetisch viel interessanteren, leichten Diabetes nur spärliche Angaben vorliegen. Die negativen anatomischen Befunde am Pankreas sprechen nicht gegen die pathogenetische Bedeutung des Organes, denn die Störung des Kohlehydratstoffwechsels kann primär an anderen Gliedern der Funktionskette einsetzen oder der Chemismus des Pankreas könnte auch ohne nachweisbare morphologische Alterationen geschädigt sein.

Die innersekretorischen Gewebselemente des Pankreas.

Beim Pankreas, wie bei allen Drüsen mit äußerer Sekretion wurde zunächst eine Bipolarität der Drüsenzellen postuliert und angenommen, daß dieselbe Epithelzelle der inneren und äußeren Funktion obliege. Doch waren außer den Drüsenazinis und ihren Ausführungsgängen schon seit 1869 durch die Beschreibung von *Langerhans* unregelmäßig zerstreute Zellgruppen im Pankreas bekannt geworden, welche später nach ihrem Entdecker den Namen der **Langerhansschen Inseln** erhielten. Diesen Formelementen konnte auf Grund ihrer Struktur eine sekretorische Tätigkeit zugeschrieben werden.

Die Inseln bestehen aus polygonalen, undeutlich begrenzten Zellen mit großen, runden Kernen und relativ kleinen und spärlichen Granulis. Sie weisen, eine auffallend reiche Versorgung mit kapillaren Blutgefäßen auf, die mit den Zellen in innigsten Beziehungen stehen und sind von einer zarten Bindegewebskapsel umhüllt *(Flint, Laguesse)*.

Die für die Klarstellung der Funktion wichtige Frage, ob in den Inseln Lumina vorkommen, welche mit den Ausführungsgängen des Pankreas in Verbindung stehen, ist noch nicht definitiv entschieden. *Gianelli* und *Giacomini* beschrieben bei Reptilien, *Dale* bei der Kröte, *Vincent* und *Thompson* bei Kinosternon und Amia calva Lumina innerhalb des Inselareales. Nach *Lewaschew, Mankowski* können die Inseln bei Säugetieren von den Ausführungsgängen aus injiziert werden, was andere *(v. Ebner,*

Dogiel, Rossi) bestreiten. *Laguesse* fand in den Inseln der Schlange Lumina mit vollständiger Kontinuität mit jenen der Azini. Auch im menschlichen Pankreas sind einigemal wohl entwickelte Ausführungsgänge im Innern der Inseln gefunden worden. *Kyrle* beobachtete beim Studium der Regenerationsvorgänge an den in die Milz verpflanzten Pankreasstücken eine Wucherung der Epithelien der Ausführungsgänge, welche zur getrennten Bildung von Azinis und Inseln führte, wobei in den schon vollkommen entwickelten Inseln Ausführungsgänge bestehen blieben. *Weichselbaum* und *Kyrle* vertreten auf Grund embryologischer Untersuchungen die Anschauung, daß die *Langerhans*schen Inseln aus dem Epithel der Ausführungsgänge entstehen, und ihre Bildung nicht nur im fötalen, sondern auch in der ersten Zeit des postfötalen Lebens stattfindet.

Die älteren Untersucher und noch manche der neueren betrachteten die *Langerhans*schen Inseln als Lymphfollikeln ohne besondere funktionelle Bedeutung. Durch die genauere Erforschung der Genese konnte aber festgestellt werden, daß die Zellen der Inseln epithelialen Ursprunges sind. Sie werden von manchen *(Giannelli, Oppel)* geradezu als Rudimente einer atavistischen Drüse angesehen. Eine Reihe von Forschern äußerte die Anschauung, daß die Azini und Inseln zwar strukturell differente Gebilde sind, doch funktionell keinen Unterschied aufweisen. *Harris* und *Gow*, *Gibbes*, *Gianelli* und *Giacomini* nahmen an, daß sich die Inseln an der Produktion des äußeren Pankreassekretes, insbesondere des diastatischen Fermentes beteiligen. *Jarotsky* fand in den Inselzellen Zeichen erhöhter sekretorischer Tätigkeit nach reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten. Nach *Lewaschew* und *Pischinger* stellen die Inseln nur Azini im Zustande der funktionellen Erschöpfung dar, welche nach einer Ruheperiode ihre sekretorische Funktion wieder aufnehmen.

Laguesse vertrat als erster (1893) die Meinung, daß die Inselzellen die innere Sekretion besorgen, und daß die *Langerhans*schen Inseln mit den für den Kohlehydratstoffwechsel wichtigen, endokrinen Funktionen betraut sind, während die Azini das äußere, verdauende Sekret liefern. Doch soll eine fortwährende Umwandlung von Azinis in Inseln und umgekehrt, ein sog. Balancementprozeß zur Vollführung der beiden Sekretionen stattfinden. Die Theorie von *Laguesse* stützte sich hauptsächlich auf den Nachweis von Übergangsformen zwischen Azinis und Inseln, die von ihm selbst mit der größten Genauigkeit beschrieben und von einer Reihe von Forschern *(Mankowski, Gentès, Perdrigeat* und *Triboudeau, Dale, Vincent* und *Thompson, Marrassini)* bestätigt werden konnten. Durch manche experimentelle Eingriffe, wie Pilocarpin-, Sekretin-, Phloridzininjektion, Hungern und Überernährung konnten Veränderungen in der Zahl und Größe der Inseln und Übergangsformen von Azinis zu Inseln und umgekehrt erzeugt werden. Doch ist von anderer Seite die Umwandlung von Azinis in Inseln und umgekehrt bestritten worden, zuerst von *Vassale*, dann von *Diamare, Stangl, Rennie* u. a., neuestens noch von *Weichselbaum* und *Kyrle*.

Lombroso gelangt in seinem kritischen Referate zu dem Schlusse, daß die Balancementtheorie bisher durch morphologische Befunde, welche aus vergleichend-anatomischen und experimentellen Untersuchungen gewonnen wurden, nicht genügend gestützt erscheint. Nach *Lombroso* dürfte eine allgemeine Anerkennung des Balancements nicht für eine scharfe Sonderung des Weges sprechen, den die Sekrete der zwei Pankreasgebilde,

Azini und Insulae, als äußere und innere Sekretion einschlagen, sondern vielmehr die von ihm vertretene Annahme bestärken, daß beide Gewebe beide Pankreasfunktionen leisten.

Andrerseits wird von zahlreichen Autoren *(Kohn, Massari, Diamare, Rennie, Opie* u. a.) die Lehre von *Laguesse* von den innigen, morphologischen Beziehungen zwischen den Drüsenazinis und den *Langerhans*schen Inseln abgelehnt, die letzteren als selbständige Gewebsformationen angesehen, doch zugleich angenommen, daß die Inseln als epitheliale Organe analog den Epithelkörpern, der Nebennierenrinde und dem Vorderlappen der Hypophyse Drüsen ohne Ausführungsgänge (Corpora glanduliformia) darstellen, welche die Produktion des Pankreashormons besorgen.

Das pathologisch-anatomische Material beim menschlichen Diabetes wurde in den letzten anderthalb Jahrzehnten wiederholt zur Entscheidung der Frage der innersekretorischen Gewebselemente im Pankreas herangezogen.

Die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen lieferten keine übereinstimmenden Resultate. Eine Reihe von Forschern *(Opie, Ssobolew, Herzog, Weichselbaum* und *Stangl, Sauerbeck, Diamare, Visentini* u. a.) vertreten auf Grund ihrer Befunde die insuläre Theorie, andere *(Hansemann, Gutmann, Karakascheff, Herxheimer, Schmidt)* schreiben hingegen die innere Sekretion den Drüsenazinis zu. Es fehlt auch nicht an Stimmen *(Reitmann),* welche für die Beteiligung beider Pankreasgewebe beim Diabetes eintreten. Nach *Lombroso* sprechen die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Befunde entschieden gegen die Annahme, daß die innere Funktion des Pankreas nur durch eine Gewebsformation, sei es durch die Azini, sei es durch die Inseln, besorgt werde.

Die Versuche, in welchen die Strukturveränderungen im Pankreas nach der Zufuhr von solchen Substanzen, welche zu einer Steigerung oder Herabsetzung der Hormonproduktion führen sollten, studiert worden sind, lieferten widersprechende Ergebnisse. Nach intravenöser Injektion von Traubenzucker sahen *Ssobolew* und *Lépine* beim Hund und Meerschweinchen eine Größenabnahme der Inseln und eine Verarmung der Inselzellen an Granulis, während *Diamare* bei einem Teleostier (Motella tricirrata), bei Fröschen und Meerschweinchen einen auffallenden Körnerreichtum der Inselzellen, *Marrassini* bei Kaninchen nach länger dauernder Zufuhr von Traubenzucker und bei bestehender Glykosurie eine solche Hypertrophie der *Langerhans*schen Inseln beschreibt, daß die benachbarten Drüsenazini plattgedrückt, deformiert und atrophisch gemacht wurden. Die Inselzellen enthielten äußerst zahlreiche feine fuchsinophile Körnchen. Ebenso widerspruchsvoll sind die Angaben über die Wirkung von Phloridzin- und Adrenalininjektionen auf die Struktur des Pankreas. *Ghedini* sah nach wiederholten Phloridzininjektionen bei Hunden eine beträchtliche Größenabnahme des Pankreas, welche durch eine degenerative Atrophie und Nekrose des azinösen Gewebes bedingt war, während in den Inseln keine Zellveränderungen gefunden wurden. *Lazarus* beschrieb bei Meerschweinchen, welche lange Zeit mit Phloridzin oder Adrenalin behandelt waren, eine starke Hyperplasie und Hypertrophie der *Langerhans*schen Inseln, während das azinöse Gewebe keine Veränderungen aufwies. *Herter* und *Wakeman* fanden nach Adrenalinzufuhr zahlreiche Nekroseherde im Pankreas und Veränderungen in den Inselzellen, *Carnot* und *Amet* bei chronischen Vergiftungen mit Arsen, Phosphor, Morphium Hyperplasie und häufiger fettiger Degeneration der

Inseln. Durchaus normale histologische Bilder konstatierten *Lépine* und *Vigliani* nach Phloridzin, in besonders sorgfältigen Versuchen *Tiberti* nach Phloridzin- und Adrenalininjektionen bei Meerschweinchen und Kaninchen. Der letztere Autor hält, wie schon *Heiberg*, die von *Lazarus* beschriebenen hypertrophischen Inseln für normale Gebilde im Meerschweinchenpankreas.

Aussichtsreicher schien ein anderer experimenteller Weg zur physiologischen Trennung der zwei Gewebe im Pankreas. Den Ausgangspunkt für diese Versuche bildete die Erfahrung, daß die Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas, sowie die Injektion fremdartiger Stoffe in dieselben die äußere Sekretion unterdrücken und zu einer mehr oder weniger hochgradigen Atrophie jener Anteile der Drüse führen können, welche das äußere Sekret produzieren. Es zeigte sich nun, daß bei dieser Versuchsanordnung eine Glykosurie im allgemeinen nicht in Erscheinung trat, und daß das Gewebe der *Langerhans*schen Inseln relativ gut erhalten blieb. So fanden *Schultze* bei Meerschweinchen, *Ssobolew* bei Kaninchen. Hunden und Katzen, *Laguesse* beim Kaninchen nach Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas einen Schwund der Azini, aber ein Fortbestehen der Inseln und Fehlen der Glykosurie. *Sauerbeck* sah wohl nach Unterbindung des *Wirsung*schen Ganges beim Kaninchen eine vorübergehende Glykosurie, doch soll das Auftreten, der Verlauf und die Intensität der Glykosurie in vollkommener Parallele stehen zu den Veränderungen der *Langerhans*schen Inseln. Über ähnliche Befunde berichtete auch *Tiberti*, während andere (*Hansemann*, *Mankowski*) bei derselben Versuchsanordnung zu abweichenden Befunden gelangt sind.

Lombroso kommt unter Berücksichtigung der fremden und eigenen Versuchsergebnisse zu dem Schlusse, daß beim Kaninchen nach der Unterbindung des *Wirsung*schen Ganges die Azini sich verändern, doch nicht vollständig verschwinden und daß die Inseln ebenfalls, immerhin aber viel langsamer, sich verändern. Die Glykosurie tritt entweder gar nicht oder nur in vereinzelten Fällen auf. Eine besondere Bedeutung schreibt er der Tatsache zu, daß die Nahrungsresorption unverändert fortbesteht.

Bei der Taube können nach Unterbindung der Ausführungsgänge dieselben Pankreasveränderungen, wie beim Kaninchen beobachtet werden, doch gehen diese Tiere ohne Glykosurie nur infolge der Resorptionsstörungen nach 2—3 Wochen zugrunde. Es muß allerdings daran erinnert werden, daß bei Vögeln das Fehlen der Glykosurie nicht für das Fortbestehen der Hormonproduktion spricht, denn bei diesen Tieren manifestiert sich auch nach der Pankreasexstirpation die diabetische Stoffwechselstörung nur in einer Hyperglykämie, die aber in den Versuchen *Lombroso*s keine Berücksichtigung fand.

Die zahlreichen und besonders sorgfältigen Untersuchungen am Hundepankreas zeigten übereinstimmend, daß nach der Unterbindung und Durchschneidung der Ausführungsgänge die Azini nicht nur nicht verschwinden. sondern auch keine wesentlichen Veränderungen aufweisen. *Lombroso* fand noch 14 Tage nach der Operation normale, vollkommen erhaltene Azini. Es wurde dieser Befund durch das Vorhandensein von überzähligen Ausführungsgängen und dadurch ermöglichter Sekretabfuhr erklärt (*Hess* und *Sinn*). Doch weist *Lombroso* für seine Versuche diese Deutung zurück und hebt auch die Tatsache hervor, daß in verpflanzten Pankreasstücken, welche das Auftreten des Diabetes verhinderten, wohl erhaltene Azini anzutreffen waren.

Lombroso gelangt nach der Erörterung aller vorliegenden Untersuchungen zu dem Schlusse, daß beide epitheliale Gewebe des Pankreas, sowohl die Azini, als auch die *Langerhans*schen Inseln an der inneren Funktion dieser Drüse teilnehmen.

Die innere Sekretion des Pankreas soll sich nach diesem Autor nicht nur in dem Einflusse des Pankreas auf den Zuckerhaushalt äußern, sondern auch für die **Resorption der Nahrungsstoffe** von Bedeutung sein. Wie bereits erwähnt, betrachtete *de Dominicis* die von ihm nach der Pankreasexstirpation festgestellten Resorptionsstörungen als Ursache des Pankreasdiabetes. Durch die Versuche von *Abelmann* (1890) ist gezeigt worden, daß die Fettspaltung durch die Totalexstirpation des Pankreas quantitativ nur wenig beeinflußt wird, daß aber die Fettresorption nach diesem Eingriff gänzlich erlischt. Nach Unterbindung der Ausführungsgänge sowie nach partieller Exstirpation und Verlagerung eines Pankreasstückes, das mit dem Darme kommuniziert, bleibt die Fettresorption in mehr oder weniger vermindertem Ausmaße bestehen. Man erklärte die Fettausnützung im letzteren Falle durch die Annahme, daß das äußere Sekret des Pankreas durch Rückresorption wieder in die Blutbahn und dann zu der Darmschleimhaut gelangt.

Lombroso fand, daß nach der Pankreasexstirpation die Fähigkeit der Fettverwertung herabgesetzt ist. Pankreaslose Tiere haben im Kote eine der verfütterten gleiche Fettmenge. Verabreichte Ölsäure wird zum Teil resorbiert und durch Fett von höherem Schmelzpunkt ersetzt. Nach Unterbindung der Ausführungsgänge oder bei nicht mehr in den Darm sezernierendem Pankreas beträgt die Fettresorption ungefähr 80% der zugeführten Menge. Sie ist nicht durch ein irgendwie in den Darm gelangendes äußeres Sekret bedingt, sondern ist auf das Vorhandensein eines inneren Pankreassekretes zu beziehen, welches für die Verwertung des von außen eingeführten und ebenso des schon in den Geweben abgelagerten Fettes notwendig ist.

Gegen diese Schlußfolgerung ist der Einwand erhoben worden, daß in den Versuchen *Lombrosos* keine genügende Gewähr für die völlige Abhaltung des äußeren Sekretes vom Darme gegeben war. *Hess* und *Sinn* verwiesen auf die überzähligen Ausführungsgänge, *Visenti* auf das Wiederdurchgängigwerden der Gänge und auf die Möglichkeit der Bildung neuer Abflußwege. *Burkhardt* kam in einem Versuche zu einem abweichenden Ergebnisse und glaubt, daß die Pankreasfisteltiere das Pankreassekret durch Auflecken wieder in den Darm hineinbefördern.

Die Versuchsergebnisse von *Lombroso* sind jedoch von *Zunz* und *Mayer* und in letzter Zeit in äußerst sorgfältigen und allen Einwänden Rechnung tragenden Versuchen von *R. Fleckseder* bestätigt worden. *Fleckseder* kommt zu dem Schlusse, daß das Resorptionsvermögen der Darmschleimhaut vor allem von der inneren Sekretion des Pankreas abhängig ist. Für den Ausfall dieser inneren Sekretion gibt es allerdings eine Kompensation. Denn bei langsam entstandener Totalausschaltung der Pankreasfunktion kann es zu schwerem Diabetes ohne Resorptionsstörungen kommen, so daß in diesem Stadium die Ausnützung der Nahrung sogar besser vonstatten geht, als bei noch funktionierender Pankreasfistel.

Lombroso schreibt auch diese innere Funktion beiden Gewebsformationen im Pankreas zu.

Die innere Sekretion der Magen- und Darmschleimhaut.

Die von *Claude Bernard* zuerst mitgeteilte und später vielfach studierte Beobachtung hat gezeigt, daß die Sekretion des Pankreassaftes von der Füllung des Duodenums abhängig ist und ihr Maximum erreicht, wenn die Nahrung aus dem Magen in das Dnodenum übergetreten ist. In bezug auf den Mechanismus des Zustandekommens dieser Pankreassekretion kam *Pawlow* auf Grund von zahlreichen, in ihrer Konzeption und Technik bewunderungswürdigen Versuchen zu dem Schlusse, daß hier ein durch das Nervensystem vermittelter Reflexvorgang vorliegt, indem die von der Darmschleimhaut ausgehenden Impulse auf zentripetalen Vagusbahnen zu einem im verlängerten Marke gelegenen Zentrum verlaufen und von dort Reize ausgehen, welche auf dem zentrifugalen Wege des Nervus vagus oder Nervus splanchnicus die Bauchspeicheldrüse zur Sekretion bringen.

Popielski konnte dann unter *Pawlow*s Leitung zeigen, daß die Pankreassekretion nach Einbringen von Säure in das Duodenum auch dann eintritt, wenn beide Vagi und Splanchnici durchschnitten, wenn der Plexus solaris exstirpiert, ja sogar wenn das Rückenmark zerstört wird. *Popielski* sowie *Wertheim* und *Lépage,* welche den gleichen Befund erheben konnten, schlossen aus diesen Versuchen, daß hier ein lokaler peripherer Reflex vorliegt.

Nachdem aber *Bayliss* und *Starling* gefunden haben, daß die Absonderung von Pankreassaft auch dann eintritt, wenn in das Lumen einer aus allen nervösen Verbindungen losgelösten Dünndarmschlinge Säure eingebracht wird, konnte darüber, daß diese Pankreassekretion durch eine chemische Substanz ausgelöst und daß der chemische Reiz auf dem Blutwege zum Pankreas gelangt sei, kein Zweifel mehr bestehen. Die direkte Einführung von Säure in die Blutbahn hat nach *Wertheim* und *Lépage* keinen Einfluß auf die Pankreassekretion, somit war nur an eine Substanz zu denken, welche unter dem Einfluß der Säure in der Darmschleimhaut gebildet wurde.

Bayliss und *Starling* konnten aus der abgeschabten Schleimhaut des oberen Dünndarmes mit Salzsäurebehandlung einen Extrakt gewinnen, welcher intravenös injiziert, eine starke Pankreassekretion hervorrief. Diese aktive Substanz, welche dem Kochen widersteht, im Alkohol löslich ist, daher kein Ferment sein kann, nannten sie **Sekretin.** Nach der Annahme

der Entdecker entsteht dieses Sekretin aus einer in den Zellen der Duodenalschleimhaut vorhandenen Vorstufe, dem Prosekretin, durch die hydrolytische Wirkung der Säure. Das in der Schleimhaut gebildete Sekretin gelangt auf dem Blutwege zum Pankreas, denn es gelang *Enriquez* und *Hallion* zu zeigen, daß bei Überleitung des Blutstromes aus den Gefäßen eines Hundes A in jene eines Hundes B beim letzteren eine Pankreassekretion eintritt, wenn man in den Dünndarm des ersten Hundes A Säure injiziert. Durch diese Versuche war die innere Sekretion der Darmschleimhaut und zugleich eine durch Hormonwirkung vermittelte Korrelation der Funktionen der Darmschleimhaut und des Pankreas aufgedeckt.

Die Entdeckung von *Bayliss* und *Starling* ist von verschiedenen Seiten geprüft und in den tatsächlichen Befunden fast allgemein bestätigt worden. Nur über die Spezifität und die nähere chemische Natur des Sekretins entwickelte sich eine Diskussion, auf deren Besprechung wir hier nicht näher eingehen können. Erwähnt sei nur, daß nach *Popielski* das Sekretin mit Pepton, dem Eiweißabbauprodukt, identisch sein soll, während nach *v. Fürth* und *Schwarz* das Sekretin keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemisch von mehreren, die Sekretion anregenden Stoffen ist, unter welchen das Cholin besonders hervorgehoben wird.

Ein größeres Interesse erheischt die Frage, wie wir uns angesichts dieser Entdeckung den normalen Mechanismus der äußeren Pankreassekretion vorzustellen haben. Wird dieser Absonderungsvorgang immer nur durch die Wirkung eines Hormons ausgelöst, wie dies *Bayliss* und *Starling* anzunehmen geneigt sind, oder kommt auch der in den Versuchen von *Pawlow* zutage tretende nervöse Reflex in Aktion? Diese Frage ist bisher nicht entschieden. Von mancher Seite *(Fleig)* wird anscheinend mit Berechtigung angenommen, daß nach dem Übertritt des sauren Chymus in das Duodenum zwei Vorgänge nebeneinander ablaufen. Einerseits entsteht das Sekretin und bedingt auf chemischem Wege eine Sekretion des Pankreas, andrerseits übt der saure Darminhalt seinerseits einen Reiz auf Nervenendigungen aus, welcher dann reflektorisch zu einer Pankreassekretion führt.

Nach *Bayliss* und *Starling* soll durch Sekretin aus der Dünndarmschleimhaut auch die Gallensekretion angeregt, beziehungsweise vermehrt werden.

In bezug auf die Sekretion des Darmsaftes, Succus entericus, sind die Ansichten noch geteilt. Der Darmsaft dient zur Aktivierung des Pankreassaftes in bezug auf Proteolyse, indem das Trypsinogen des Pankreassaftes erst durch die Enterokinase des Darmsaftes in das wirksame Trypsinferment verwandelt wird. Die Absonderung des Darmsaftes erfolgt nach *Pawlow:* 1. durch die mechanische Ausdehnung des Darmkanals, 2. durch das Vorhandensein von Pankreassaft. *Bayliss* und *Starling* halten es für wahrscheinlich, daß der Darmsaftfluß durch den chemischen Reiz des Pankreassaftes auf die Drüsen der Darmwand hervorgerufen wird, während *Delezenne* und *Frouin* die Meinung vertreten, daß die Absonderung aller drei, im oberen Dünndarm zusammenwirkenden Säfte, der Galle, des Pankreas- und Darmsaftes, durch denselben Mechanismus, nämlich durch die Produktion von Sekretin in der Darmschleimhaut, unter dem Einfluß des Übertrittes des sauren Mageninhaltes reguliert wird.

Nach der Angabe von *Frouin* kann man durch intravenöse Injektion von Darmsaft selbst eine intensive Sekretion von Darmsaft veranlassen.

Die Sekretion des Magensaftes kommt, wie die schönen Versuche von *Pawlow* zeigten, in erster Reihe durch nervöse Impulse zustande. 2—3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme erfährt aber die Magensaftabsonderung eine Steigerung, die nach *Pawlow* auch bei durchschnittenen Vagis eintritt und von der Natur der Nahrung abhängig zu sein scheint.

Edkins zeigte nun, daß aus der Pylorusschleimhaut durch Extraktion mit Salzsäure, aber auch nach dem Zerreiben mit Dextrose, Maltose oder Pepton Extrakte gewonnen werden können, welche, in wiederholten, kleinen Dosen intravenös injiziert, eine Magensaftsekretion anregen. Die aktive Substanz, das Gastrin nach *Edkins*, wird durch Kochen nicht zerstört und scheint zu derselben Klasse von Körpern zu gehören wie das Pankreassekretin. Dieses Magensekretin, nach der Nomenklatur von *Starling*, ist nur in der Schleimhaut des Pylorus enthalten, während Extrakte der Fundusschleimhaut unwirksam sind.

Die innere Sekretion der Niere.

Die Annahme einer inneren Sekretion der Niere gehört mit zu den ältesten Anteilen der *Brown-Séquard*schen Lehre. Ihr Begründer wollte bereits im Jahre 1869 die Urämie nicht oder nicht ausschließlich als eine Folge der Ansammlung von Harnbestandteilen im Blute, sondern durch den Wegfall der inneren Sekretion der Niere erklären. Im Anschlusse an seine Grundversuche über die Wirkung der Hodenextrakte versuchte dann *Brown-Séquard* in Gemeinschaft mit *d'Arsonval* diese Ansicht näher zu begründen. Aus einer Anzahl von klinischen Beobachtungen, in welchen trotz langen Bestandes einer kompletten Anurie urämische Erscheinungen nahezu vollständig fehlten, schließt er, daß das Auftreten der Urämie nicht allein von der Akkumulation der Harnbestandteile im Blute abhängig oder durch die von der erkrankten Niere ausgehenden Reize ausgelöst wird, sondern daß für das Entstehen der Urämie in erster Reihe die durch den Wegfall der inneren Sekretion der Niere erzeugten Alterationen der chemischen Beschaffenheit des Blutes in Betracht kommen. Die experimentelle Erfahrung, daß Tiere nach Entfernung beider Nieren viel rascher zugrunde gehen, als nach der doppelseitigen Ureterenunterbindung, obwohl hierbei eine Retention von Harnbestandteilen in der gleichen Weise stattfindet, soll in dem gleichen Sinne sprechen. Weiters zeigten *Brown-Séquard* und *d'Arsonval*, daß nephrektomierte Meerschweinchen und Kaninchen, wenn ihnen Extrakte der Nieren derselben Tierart injiziert wurden, die Erscheinungen der Urämie später und in geringerem Maße aufwiesen, als unbehandelte Kontrolltiere. Die Lebensdauer der Tiere, welche Nierenpreßsaft erhielten, war ungefähr so lange oder noch länger als der Tiere nach doppelseitiger Ureterenunterbindung.

Für den Übergang von Substanzen aus den Nieren in das Blut konnten ferner Beobachtungen von *Lépine* verwertet werden. Er fand, daß, während Kaninchen nach Unterbindung beider Ureteren unter Temperaturabfall, Erbrechen und Diarrhöe zugrunde gehen, man ein ganz anderes Krankheitsbild beobachtet, wenn die Durchgängigkeit der Ureter dadurch aufgehoben wird, daß man in dieselben Kanülen einführt, die mit einem Gefäße verbunden sind, das physiologische Kochsalzlösung unter einem größeren Drucke, als er im Ureter herrscht, enthält. Jetzt treten an Stelle der Temperatursenkung Temperaturerhöhung, ferner Atembeschleunigung und Krämpfe auf. Nach *Lépine* bewirkt das Filtrat einer mit Wasser zerriebenen Niere, in das Blut eingeführt, gleichfalls Tempe-

ratursteigerung, Atemnot und verstärkte Bewegungen, so daß nach ihm in der Nierensubstanz thermogene und dyspnogene Stoffe enthalten sind.

E. Meyer, ein Schüler *Brown-Séquards*, fand dann, daß das Blut urämischer Tiere bei normalen Tieren unwirksam ist, bei nephrektomierten Tieren jedoch eine auffällige dyspnoische Verlangsamung der Atmung erzeugt. In einer zweiten Arbeit studierte dann *Meyer* die periodische, dem Cheyne-Stockestypus entsprechende Atmung urämischer Hunde und konnte feststellen, daß durch die Injektion von Nierenpreßsaft, aber auch von normalem, defibriniertem Blut dieses auffallende Symptom der Urämie gebessert wird, so daß für einige Zeit der normale Atemtypus zurückkehrt. Das aus den Nierenvenen stammende Blut soll besonders gute und scharf ausgeprägte Resultate geben.

Die Angaben über verlängerte Lebensdauer oder Besserung der urämischen Erscheinungen bei entnierten Tieren nach Zufuhr von Nierenextrakt oder Nierenvenenblut sind von vielen Seiten nachgeprüft *(E. Vanni* und *Manzini, Vitzou*, *Ajello* und *Parascandalo, Mori, Bozzolo, Gilbert* und *Carnot, Spineanu, Maragliano, Chatin* und *Guinard, Fiori)*, von den einen bestätigt, von den anderen in ihrer Richtigkeit bestritten worden. Eine Entscheidung kann allerdings hier kaum erwartet werden, denn erstens ist die Lebensdauer von nephrektomierten Tieren schon an sich eine äußerst variable. Wie ich aus eigener Erfahrung weiß, können Hunde und Kaninchen nach Entfernung beider Nieren manchmal 5—6 Tage am Leben bleiben, während andere in der gleichen Weise operierte Tiere schon nach 36 Stunden zugrundegehen. Zweitens ist auch in dem Auftreten und Verlaufe der klinischen Symptome der Urämie bei solchen Tieren ein zuverlässiges Kriterium für die Beurteilung des Zustandes nicht gegeben. Manche entnierte Tiere bieten 2, 3 bis 4 Tage keine Erscheinungen dar und gehen dann plötztlich oder innerhalb weniger Stunden ohne charakteristische Symptome zugrunde, andere Tiere zeigen schon am nächsten Tage nach der Operation wiederholtes Erbrechen, dyspnoische Atmung, erholen sich öfters wieder oder bleiben auch im Zustande einer chronischen Urämie durch mehrere Tage. Ich glaube kaum, daß man bei dieser Sachlage den Wirkungseffekt irgend welcher therapeutischer Maßnahmen richtig zu beurteilen imstande ist. Und es zeigt meines Erachtens nur von einem auffallenden Mangel an Kritik, wenn auf Grund solcher Versuche eine sogenannte physiologische Behandlung der Urämie und dann weiters der Nephritis mittelst Nierenextrakten auch am Menschen erprobt wurde.

Ein weiterer Beweis für die innere Sekretion der Niere wurde in der Wirkung der Extrakte dieses Organes gesucht. Schon *Oliver* und *Schaefer* konnten unter jenen Organen, deren Extrakte intravenös injiziert regelmäßig eine Steigerung des arteriellen Druckes erzeugen, auch die Niere anführen. *Tigerstedt* und *Bergmann* haben dann (1898) gezeigt, daß aus der frischen Niere durch kaltes Wasser eine Substanz extrahiert werden kann, welche, Kaninchen intravenös eingespritzt, innerhalb einer ziemlich kurzen Zeit eine mehr oder weniger bedeutende Blutdrucksteigerung hervorruft. Die wirksame Substanz, welche aus der Rinde und nur in sehr geringem Menge aus dem Marke der Niere gewonnen werden kann und von den Autoren als Renin bezeichnet wird, ist nicht dialysierbar, in Wasser, verdünnter Salzlösung und Glyzerin löslich, in absolutem und 50%igem Alkohol unlöslich, verträgt Erwärmen bis

auf 54—56°, wird aber beim Erhitzen auf dem Wasserbade, sowie beim Kochen zerstört. Die Drucksteigerung, welche schon durch sehr geringe Mengen hervorgerufen wird, ist durch eine Einwirkung auf die peripheren Gefäßapparate, auf Nervenendigungen, vielleicht auch auf die Muskeln bedingt. Daß das Renin schon unter normalen Verhältnissen an das durch die Nieren strömende Blut abgegeben wird, wollen die Autoren aus zwei Versuchen schließen, in welchen bei Kaninchen, die 1—2 Tage vorher nephrektomiert worden sind, durch Injektion von Nierenvenenblut (in der Menge von 2 cm^3) eine Blutdrucksteigerung von 13 bzw. 25% erzeugt wurde. Bei der Nachprüfung dieser Versuche fand *Lewandowsky* jedoch, daß man mit 5—6 cm^3 Nierenvenenblutes kein anderes Resultat erhält, als mit derselben Menge Körpervenenblutes, daß demnach dem Nierenvenenblute eine spezifische blutdrucksteigernde Wirkung nicht zukommt.

Die blutdrucksteigernde Wirkung von Nierenextrakten ist von verschiedenen Seiten (*Riva-Rocci, Vincent* und *Sheen*, *Batty Shaw*) bestätigt und in dem tonisierenden inneren Sekrete der Niere das Bindeglied zwischen der arteriellen Hochspannung und Herzhypertrophie und zwischen den Erkrankungen der Niere gesucht worden. Nachdem die Wirkung der Nierenextrakte keine spezifische ist, sondern aus einer Reihe anderer Organe gleichfalls Extrakte mit blutdrucksteigernder Wirkung gewonnen werden können, wird man vorläufig in dieser Wirkung der Nierenextrakte keinen Beweis für eine innere Sekretion dieses Organes, noch weniger aber eine plausible Erklärung für die Pathogenese der Herzhypertrophie der Nephritiker erblicken können.

Vor kurzem hat *Rautenberg* angegeben, daß sich beim Kaninchen nach einer temporären Ureterligatur eine ausgesprochene Herzhypertrophie und sklerotische Veränderungen in den Gefäßen entwickeln.

Als ein weiteres Argument für den Übergang von Nierensubstanz in das Blut wurde das Entstehen der sogenannten Autonephrotoxine betrachtet. Nachdem *Lindemann* als erster gezeigt hat, daß nach wiederholter Injektion von Nierenpreßsaft im Serum der immunisierten Tiere ein stark wirkendes Heteronephrotoxin, also ein Gift entsteht, welches die Niere jener Tierart, von welcher der Preßsaft genommen wurde, in spezifischer Weise schwer schädigt, konnte dann *Nefediew* zeigen, daß das Blut von Tieren nach Ureterenunterbindung oder Ligatur der Nierenarterie, einem Tiere derselben Art injiziert, diffuse Nephritis hervorruft. Durch die Versuche von *Lindemann*, welcher fand, daß das Blut von Kaninchen mit Chromnephritis bei anderen Kaninchen gleichfalls eine parenchymatöse Nephritis erzeugt, waren weitere Argumente für das Vorhandensein von Auto- beziehungsweise Isonephrolysinen beigebracht.

Hier wie bei den sonstigen zytotoxischen Seris haben wir es aber keineswegs mit physiologischen Vorgängen, sondern mit einer wahrscheinlich nicht einmal organ-spezifischen Giftwirkung immunisatorisch entstandener Substanzen zu tun.

In neuester Zeit suchte nun *Timofeew*, ein Schüler *Lindemanns*, den Nachweis zu erbringen, daß die nephritischen Ödeme der Hauptsache nach durch den Übergang von zerfallenden Zellbestandteilen der Niere in die Blutbahn hervorgerufen werden. Diese Substanzen, welche er als Nephroblaptine bezeichnet, wirken in der gleichen Weise wie die *Heidenhain*schen Lymphagoga erster Ordnung. Nach *Timofeew* führt der Ausfall der

sekretorischen Tätigkeit der Niere, welcher bei Erkrankungen des Nierenparenchyms in Erscheinung tritt, zur Störung des osmotischen Gleichgewichtes der im Organismus enthaltenen Flüssigkeiten, zu einer Retention größerer Wassermengen in den Geweben. Die aus der erkrankten Niere übergehenden Substanzen bedingen Veränderungen des Blutes wie die Lymphagoga erster Ordnung und eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand infolge von Stauung in den Kapillaren und Venen. Der Überschuß an Flüssigkeit im Organismus in Verbindung mit der zunehmenden Durchlässigkeit der Gefäße führt zu Ödemen.

Timofeew zeigt, daß wässerige Extrakte aus gesunden Nieren (Emulsionen und Filtrate) bei ihrer Einführung in die Blutbahn eines gesunden Tieres den Lymphfluß aus dem Ductus thoracicus auf das 8—22fache erhöhen. Normales, sowohl aus den Arterien und Venen des großen Kreislaufes, als auch aus der Vena renalis stammendes Blutserum, das Blut von beiderseitig nephrektomierten und an Urämie zugrundegehenden Tieren hat keine lymphtreibende Wirkung. Wenn man aber einem Tiere die eine Nierenarterie oder den einen Ureter unterbindet, so beobachtet man eine Verstärkung des Lymphflusses aus dem Ductus thoracicus auf das 2- bis 8fache gegenüber der Norm, und das Serum solcher Tiere mit unterbundener Nierenarterie oder Harnleiter erweist sich auch für normale Tiere stark lymphagog.

Daß das Blut von Nephritikern mit nephritischen Ödemen eine lymphagoge Substanz enthält, hat schon *Kast* (1902) angegeben. *Starling* erkannte in der Ödemflüssigkeit von Nephritikern ein starkes Lymphagogon. *Blanck* fand (1906), daß, wenn man Kaninchen, die nach Chrom- oder Aloinzufuhr eine Nephritis bekamen, aber keine Ödeme hatten, etwas Serum oder Ödemflüssigkeit von einem mit Urannephritis behafteten Kaninchen injiziert, auch bei diesen Tieren sich Ödeme entwickeln. Nach *Timofeew* zeigt das Serum nephrektomierter Tiere eine erhebliche Toxizität für gesunde Tiere, ohne jedoch lymphtreibend zu wirken. Beim Menschen sollen Sera von parenchymatöser Nephritis beide Eigenschaften aufweisen, während das Serum von an interstitieller Nephritis leidenden Menschen nach *Strauss* wohl toxisch wirkt, nach *Kast* aber keine lymphtreibenden Eigenschaften besitzt. *Timofeew* nimmt an, daß die lymphtreibende Wirkung des Serums von den Nephroblaptinen abhängt, die toxischen Eigenschaften von anderen Substanzen. Die eiweißlosen Ödeme könnten auch ohne Beteiligung der Niere durch Zerfallprodukte anderer Organe, welche in analoger Weise lymphtreibend wirken, hervorgerufen werden.

Diese Angaben, welche natürlich noch einer näheren Prüfung bedürfen, deuten darauf hin, daß durch pathologische Vorgänge in der Niere eine Abgabe von Substanzen in das Blut veranlaßt wird, welche für den Organismus von besonderer Bedeutung werden können. Es ist ohneweiters klar, daß auch durch diese Versuche die physiologische innere Sekretion der Niere nicht bewiesen erscheint.

Für die innersekretorische Funktion der Niere möge noch auf folgende Beobachtungen verwiesen werden. Aus den Versuchen von *J. R. Bradford* (1899) ging hervor, daß durch die Reduktion des funktionierenden Nierenparenchyms auffällige Veränderungen im Stoffwechsel hervorgerufen werden können. Eigene Versuche, welche vor einer Reihe von Jahren ausgeführt, aber bisher nicht veröffentlicht wurden, lieferten interessante

Ergebnisse. An Hunden, bei denen durch tägliche Untersuchungen die Größe der Harnausscheidung bestimmt und ein Stickstoffgleichgewicht wochenlang erhalten wurde, kann nach Exzision eines keilförmigen Stückes aus der Niere (in der Größe eines Viertels des Organes) und insbesondere nach Entfernung der zweiten intakten Niere folgende auffallende Veränderung konstatiert werden: Die Quantität des täglich ausgeschiedenen Harns nimmt erheblich, bis zur 2-, 3- bis 5fachen der früheren Mengen zu. Die Polyurie nach Reduktion des Nierenparenchyms beobachtete auch *v. Haberer.* Gleichzeitig steigt auch die Menge des täglich ausgeschiedenen Stickstoffes bei gleichbleibender Nahrung erheblich an. Diese negative Stickstoffbilanz verschwindet erst, wenn man mit der Nahrungsmenge stark in die Höhe geht. Nachdem die Tiere nicht nur einen auffallenden Durst, sondern auch einen erheblichen Appetit zeigen, gelingt es durch Mehrzufuhr von Nahrung, welche etwa das 2- bis $2^1/_2$fache an Stickstoff enthält, mit dieser größeren Stickstoffmenge ein Gleichgewicht zu erzielen. Reduziert man die Nahrungsmenge, dann hält die erhöhte Stickstoffausscheidung noch einige Zeit allmählich abnehmend an, so daß wieder ein Stickstoffdefizit entsteht. Das Befinden der Tiere mit einer so beträchtlichen Reduktion des Nierenparenchyms zeigt sonst keine Veränderungen.

Nach *Bradford* sind bei solchen Tieren die stickstoffhältigen Extraktivstoffe des Blutes und der Gewebe, insbesondere der Muskulatur, beträchtlich vermehrt, und er glaubt, daß ein rapider Zerfall der Gewebe, speziell der Muskulatur vorliegt. Diese Stoffwechselveränderungen sollen hier erwähnt werden, ohne bisher entscheiden zu können, ob ihr Zustandekommen durch den Wegfall der inneren Sekretion der Niere bedingt ist.

Literatur.

Das Literaturverzeichnis erhebt trotz seines relativ erheblichen Umfanges nicht im entferntesten den Anspruch auf Vollständigkeit. Die ältere, bis etwa zur Mitte des vorigen Jahrhunderts reichende Literatur wurde fast vollständig weggelassen. Für einzelne innersekretorische Organe liegen bereits zusammenfassende Darstellungen der historischen Entwicklung der Kenntnisse vor. Diese enthalten zumeist auch Zusammenstellungen der älteren Literatur, auf welche hier verwiesen sei (Schilddrüse: *Horsley, Hellin, Langendorff, W. Scholz;* Nebenniere: *Pellegrino, Biedl;* Hypophyse: *Caselli, Paulesco;* Keimdrüsen: *Hegar, Moebius*).

In dem vorliegenden Verzeichnisse wurden zunächst alle Arbeiten angeführt, auf welche im Texte Bezug genommen ist. In weitem Ausmaße sind ferner Mitteilungen morphologischen und insbesondere physiologischen Inhaltes aufgenommen worden. Aus der klinischen Literatur sind nur einige grundlegende Arbeiten erwähnt; von den äußerst zahlreichen kasuistischen und therapeutischen Publikationen fanden nur ganz wenige Berücksichtigung.

Um Wiederholungen zu vermeiden, sind die Arbeiten nicht nach der Materie, sondern in alphabetischer Reihenfolge der Autorennamen angeordnet. Das Verzeichnis enthält die Literatur bis Ende 1909; aus dem Jahre 1910 sind nur einzelne Mitteilungen erwähnt.

Abkürzungen in den Literatur-Verzeichnissen.

A. A. = Archiv f. Anatomie und Physiologie. Anatomische Abteilung.
A. P. = Archiv f. Anatomie und Physiologie. Physiologische Abteilung.
A. A. P. = Archiv f. Anatomie, Physiologie und wissenschaftl. Medizin von Joh. Müller, Reichert und du Bois-Reymond.
A. B. = Archives de Biologie.
A. d. F. = Archivio di Fisiologia.
A. d. P. = Archives de Physiologie normale et pathologique.
A. E. M. = Archiv f. Entwicklungsmechanik.
A. G. = Archiv f. Gynäkologie.
A. H. = Archiv für Hygiene.
A. i. B. = Archives italiennes de Biologie.
A. i. Ph. = Archives internationales de Physiologie.
A. J. A. = American Journal of Anatomy.
A. J. P. = American Journal of Physiology.
A. J. m. s. = American Journal of medical science.
A. k. Ch. = Archiv f. klinische Chirurgie.
A. m. A. = Archiv für mikroskopische Anatomie.
A. m. e. = Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique.
An. An. = Anatomischer Anzeiger.
A. P. P. = Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
A. V. = Archiv für Verdauungskrankheiten.
B. C. = Biochemisches Centralblatt.
Bph. C. = Biophysikalisches Centralblatt.
B. d. ch. G. = Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.
B. G. G. = Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie.
B. k. W. = Berliner klinische Wochenschrift.
B. Z. = Biochemische Zeitschrift.
C. a. P. = Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.
C. f. B. = Centralblatt für Bakteriologie.
C. Ch. = Centralblatt für Chirurgie.

C. G. = Centralblatt für Gynäkologie.
C. G. M. C. = Centralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie.
C. i. M. = Centralblatt für innere Medizin.
C. k. M. = Centralblatt für klinische Medizin.
C. m. W. = Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften.
C. P. = Centralblatt für Physiologie.
C. r. A. = Comptes rendus de l'académie des sciences.
C. r. S. B. = Comptes rendus de la société de biologie.
D. A. k. M. = Deutsches Archiv für klinische Medizin.
D. Ch. = Deutsche Chirurgie.
D. K. = Deutsche Klinik.
Diss. = Inaugural-Dissertation.
D. m. W. = Deutsche medizinische Wochenschrift.
D. Z. N. = Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.
E. B. = Sitzungsberichte der physikal. med. Societät in Erlangen.
E. P. = Ergebnisse der Physiologie (Asher-Spiro).
F. M. = Fortschritte der Medizin.
G. m. = Gazette médicale de Paris.
H. B. = Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.
I. M. = Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie.
J. A. M. A. = Journal of American medical Association.
J. o. A. a. P. = Journal of Anatomy and Physiology.
J. A. P. = Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.
J. B. Ch. = Journal of Biological Chemistry.
J. K. = Jahrbücher für Kinderheilkunde.
J. d. P. = Journal de la Physiologie de l'homme et des animaux.
J. d. P. P. = Journal de Physiologie et de Pathologie générale.
J. e. M. = Journal of experiment. Medicine.
J. o. P. = Journal of Physiology.
J. o. P. B. = Journal of Pathology and Bacteriology.
L. O. = Lubarsch - Ostertags Ergebnisse der allg. Pathologie und patholog. Anatomie.
M. G. G. = Monatschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie.
M. G. M. C. = Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.
M. K. = Medizinische Klinik.
M. m. W. = Münchener medizinische Wochenschrift.
M. P. = Monatschrift für Psychiatrie.
M. U. = Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre.
N. C. = Neurologisches Centralblatt.
P. A. = Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie.
P. m. = Presse médicale.
P. m. W. = Prager mediz. Wochenschrift.
P. R. S. = Proceedings of the Royal Society of London.
P. V. = Prager Vierteljahrsschrift.
S. A. = Skandinavisches Archiv f. Physiologie.
S. m. = Semaine médicale.
S. W. A. = Sitzungsberichte der k. Akademie zu Wien. Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse.
Th. G. = Therapie der Gegenwart.
Th. M. = Therapeutische Monatshefte.
V. A. = Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medizin.
V. a. G. = Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft.
V. d. N. Ä. = Verhandlungen der deutschen Naturforscher und Ärzte.
V. d. p. G. = Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft.
V. 10. C. M. = Verhandlungen des 10. Congresses für innere Medizin.
V. g. M. = Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentl. Sanitätswesen.
V. H. = Virchow-Hirsch' Jahresberichte.
W. B. = Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Gesellschaft, Würzburg.
W. K. = Wiener Klinik.
W. k. W. = Wiener klinische Wochenschrift.
W. k. R. = Wiener klinische Rundschau.
W. m. P. = Wiener Medizinische Presse.
W. m. W. = Wiener mediz. Wochenschrift.
W. V. = Verhandlungen der physikalisch-medizinischen Gesellschaft, Würzburg.
Z. A. = Zoologischer Anzeiger.
Z. a. P. = Zeitschrift f. allgemeine Physiologie.
Z. B. = Zeitschrift für Biologie.
Z. Ch. = Zeitschrift für Chirurgie.
Z. e. P. = Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
Z. G. G. = Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie.
Z. H. = Zeitschrift für Heilkunde.
Z. k. M. = Zeitschrift für klinische Medizin.
Z. ph. Ch. = Zeitschrift für physiologische Chemie.
Z. w. Z. = Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie.
Ziegl. B. = Zieglers Beiträge zur allg. Pathologie und pathologischen Anatomie.
Z. r. M. = Zeitschrift für rationelle Medizin.

Abadie, Traitement chirurgical du goître exophtalmique. La France méd., Nr. 2, 1898.
Abderhalden E., Lehrb. d. physiolog. Chemie. 2. Aufl., Wien 1909.
Abderhalden E. und Bergell P., Über Epinephrin M. m. W., 1904.
— Zur Kenntnis des Epinephrins (Adrenalins). B. d. ch. G., 37, p. 2022, 1904.
Abderhalden E. und Guggenheim M., Weitere Vers. über d. Wirkung der Tyrosinase aus Russula delica auf tyrosinhaltige Polypeptide u. auf Suprarenin. Z. ph. Ch., 57, 1908.
Abderhalden E. und Müller F., Über das Verhalten des Blutdruckes nach intravenöser Einführung von l-, d- und dl-Suprarenin. Z. ph. Ch., 58, 1908.
Abderhalden E. und Thies F., Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin. II. Mitt. Z. ph. Ch., 59, p. 22—29, 1909.
Abderhalden E. und Slavu, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin. Z. ph. Ch., 59, p. 129—137, 1909.
Abderhalden E. und Kautzsch, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l- und d-Suprarenin. Z. ph. Ch., 61, p. 119, 1909.
Abderhalden E., Kautzsch und Müller F., Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l- und d-Suprarenin. V. Mitt. Z. ph. Ch., 62, 1909.
Abegg, Zur Kenntnis der Addisonschen Krankheit. Diss., Tübingen 1889.
Abel J. J. und Crawford A., On the blood-pressure raising constituent of the suprarenal capsule. Johns Hopkins Hospital. Bulls., Nr. 76, Juli 1897.
Abel J. J., Further observations on the chemical nature of the active principle of the suprarenal capsule. Bull. of John Hopkins Hospital, Nr. 90, September-Oktober 1898.
— Über den blutdruckerregenden Bestandteil der Nebenniere, das Epinephrin. Z. ph. Ch., 28, 1899.
— On Epinephrin the active constituent of the suprarenal capsule and its compounds.
— On the formation and composition of highly activ salts of Epinephrin.
— On the presence of cholin and Neurin in the Intestinal Canal during its complete obstruction. The Chemistry of the Melanins. A. J. P., 2, 1. März 1899.
— Further Observations on Epinephrin. John Hopkins Hosp. Bull., Nr. 120, März 1901.
— On the behaviour of epinephrin to Fehling's solution and other characteristics of this substance. Ibid., Nr. 128, Nov. 1901.
— On a simple Method of preparing Epinephrin and its compounds. Ibid., Nr. 130, 1902.
— On the Elementary composition of Adrenalin. On the behaviour of the suprarenal gland toward Fehling solution. On the Oxydation of Epinephrin and Adrenalin with nitric acid. A. J. P. 8, Februar 1903.
— Weitere Mitteilungen über das Epinephrin. B. d. ch. G., 36, p. 1839, 1903 und 37, p. 368, 1904.
Abel J. J. und Taveau R., On the decomposition products of epinephrin hydrate. J. B. Ch., 1, p. 1, 1905.
Abelmann, Über die Ausnützung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation. Diss. Dorpat 1890.
Abelous J. E., Greffe de capsules surrénales sur la grenouille. C. r. S. B., 44, p. 864, 1892.
— Contribution à l'étude de la fatigue. A. d. P., p. 437—446, 1893.
— La physiologie des glandes à sécrétion interne. Rev. gén. Scienc., p. 273, 1893.

Abelous J. E., Des rapports de la fatigue avec les fonctions des caps. surrén. A. d. P., 1893.
— Toxicité du sang et des muscles des animaux fatigués. A. d. P., 26, 1894.
— Sur l'action antitoxique de corps surrénales. C. r. S. B., 47, p. 458, 15. Juni 1895.
— Des rapports de la fatigue avec les fonctions des capsules surrénales. XI. Congrès intern. à Rome und A. i. B., 22, 1895.
— Sur l'origine musculaire des trouble consécutifs à la destruction des glandes surrénales. C. r. S. B., 56, p. 951, 1904.
— Les troubles de pigmentation de la grenouille à la suite de la destruction des glandes surrénales. Ibid., p. 952, 1904.
Abelous J. E. et Bardier E., Action hypertensine de l'urine de l'homme normal. Premières recherches sur l'urohypertensine. J. d. P. P., Bd. X, p. 627, 1908.
— L'urohypotensine. J. d. P., Bd. XI, p. 34, 1909.
— Über Urohypotensine und Urohypertensine mehrere Mitteilungen in C. r. S. B., Bd. 64—66, 1908—1909.
Abelous et Billard, Recherches sur la fonctions du thymus chez la grenouille. A. d. P., p. 898, 1896.
Abelous J. E. et Langlois P., Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la grenouille. C. r. S. B., 43, p. 292, 1891.
— La mort des grenouilles après la destruction des caps. surrén. Ibid., p. 855.
— Note sur l'action toxique du sang des mammifères après la destruction des capsules surrénales. Ibid., 44, p. 165, 20 Févr. 1892.
— Destruction des capsules surrénales chez le cobaye. Ibid., 44, p. 388, 7. Mai 1892.
— Capsules surrénales. Toxicité de l'extrait alcoolique du muscles de grenouilles privés de capsules surrénales. Ibid., 44, p. 490, 1892.
— Rech. expér. sur les fonctions des caps. surrén. de la grenouille. A. d. P., 1892.
— Sur les fonctions des capsules surrénales. A. d. P., p. 465—476, 1892.
— Sur les fonctions des capsules surrénales. C. r. S. B., 47, p. 334—335, 1895.
Abelous, Langlois, Charrin, Maladie d'Addison, Tracés ergographiques. Diurèse par injections de capsules surrénales. C. r. S. B., 44, p. 623, Juillet 1892.
— La fatigue chez les addisoniens. Ibid., p. 721; A. d. P., 24, 1892.
Abelous J. E. et Ribaut, H., Sur la substance hypertensive qu'on peut extraire par l'alcool des extraits de muscle putréfié. C. r. S. B.., 64, p. 907, 23. Mai 1908.
Abelous, Ribaut, Soulié et Toujan, Sur la présence dans des macérations des muscles putréfiés de subst. élév. la pression artérielle. C. r. S. B., 58, I, 1906.
— Sur la présence dans les macérations des muscles putréfiés d'une ptomaine élévant la pression artérielle. Ibid., p. 530, 1906.
Abelous, Soulié et Toujan, Dosage colorimetrique par le jode de l'adrénaline. C. r. S. B., 57, I, pag. 301, 1905.
— Sur la formation de l'adrénaline par les glandes surrénales. Ibid., p. 533, 1905.
— Sur l'origine de l'adrénaline. Ibid., p. 574, 1905.
— Influence des extraits et des produits de l'autolyse des organs et tissus sur la formation de l'adrénaline par les glandes surrénales. 57, II, p. 589, 1905.
— Sur l'identité d'action des extraits des substances corticale et médullaire des capsules surrénales. Ibid., p. 530, 1905.
— Influence des extraits et des organes et des tissus animaux sumis à l'autolyse sur la production de l'adrénaline (IIe note). C. r. S. B., 58, II, p. 16, 1906.
— Sur un procédé de controle de dosages chimique et physiologique de l'adrénaline. Ibid., p. 174, 1906.
Abott A. C., The adrenal gland and its active principle in their relation to cytolysins and antitoxin production. C. f. B., 34, p. 696, 1903.
Abt, Le corps thyroïde et la grossesse. Thèse de Paris, 1904.
Achard M., Recherches cliniques sur le cœur, le poul et la tension artérielle dans quelque convalescences. Thèse de Montpellier, 1906.
Achard et Loeper, Gigantisme, acromégalie et diabète. Nouv. Icon. Salpêtr., 13, 1900.

Adami J. G., The internal secretory activity of glands etc. New York med. News, Nr. 19 und Montreal med. Journ., Mai 1897.
— The Myelins and potential fluid crystalline bodies of the Organism. J. A. M. A., 48, 1907.
— Principles of pathology. Phil. and New York, 1908.
Adami und Aschoff, On the myelins, myelin bodies and potential fluid crystals of the organism. Proc. Roy. Soc. 78, pag. 359, 1906.
Adams E. W., A case of previous developpement. Transact. path. Soc. London 1906.
Addison Thomas, On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Bodies. London 1855.
Adelheim R., Über die Langerhansschen Inseln. Petersb. m. W., 30, p. 359.
Adler J. und Hensel O., Über intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Wirkung auf die Kaninchenaorta. D. m. W., 1906.
— Intravenous injections of nicotine and their effects upon the aorta of rabbits. Journ. of med. Research., 15, p. 229, 1906.
Adler M. und Milchner R., Untersuchungen des Kotfettes in einem Falle von Pankreasdiabetes und dessen Beeinflussung durch Pankreon. B. k. W., 1908.
Adler S. und Thaler H., Experimentelle und klinische Studien zur Graviditätstetanie. Z. G. G., 62, p. 194. Diskussion zum Vortrag Erdheim. W. k. W., 1906.
Afanassiew B., Über den Bau und Entwicklung der Thymus. A. m. A., 14, 1877.
Agadschanianz R., Über den Einfluß des Adrenalins auf das in der Leber enthaltene Glykogen. B. Z., 2, p. 148, 1907.
Agostini, Infantilismo distrofico e infantilismo mixedematoso. Riv. pat. nerv., 1902.
Ahlbeck Victor und Lohse J. E., Ein Versuch, das Eklampsiegift auf experimentellem Wege nachzuweisen. Z. G. G., 62, p. 115.
Aichel O., Über die Entwicklung der Nebennieren bei Selachiern und über eine neue Homologie der Nebennieren in der Wirbeltierreihe. E. B., H. 31, p. 86, 1899.
— Zur Kenntnis der Nebennieren. M. m. W., 1900.
— Vergleichende Entwicklungsgeschichte und Stammesgeschichte der Nebennieren. A. m. A., 56, 1900.
— Vorläufige Mitteilung über die Nebennierenentwicklung der Säuger und die Entstehung akzessorischer Nebennieren des Menschen. An. An., 17, p. 30, 1900.
— Eine Antwort auf die Angriffe v. S. Vincent in London. Ibid., 18, 1900.
Aimé P., Les cellules interstitielles de l'ovaire chez le cheval. C. r. S. B., 58, II, p. 250, 1906.
Ajello G. e Parascandalo C., Contr. sperim. alla patogenesi dell' uremia. Speriment. 1895.
d'Ajutolo G., Intorno ad un caso di capsula soprarenale accessoria nel corpo pampiniforme di un feto. Arch. per le scienze med., 8, p. 203—306, 1884.
— Su di una struma soprarenale accessoria in un rene. Bollet. delle sc. med. di Bologna, Ser. 6, Bd. XVII, Sep.-Abdr., p. 9, 1886.
Akopenko, Über die Wirkung der Thyreoidektomie auf das Wachstum und die Entwicklung des Knochen- und Nervensystems bei jungen Tieren. L. O., 5, 1898.
Alaike P., Le rôle de fonction la interne de l'ovaire et les essais de l'opothérapie ovarienne en pathologie nerveuse et mentale. Thèse de Montpellier, 1906.
Alamartine M. H., La sécretion interne du testicule et la glande interstitielle. Gaz. des hop., 79, 1906.
Albanese, Recherches sur la fonction des capsules surrénales. A. i. B., 18, 1893.
— La fatigue chez les animaux privés des capsules surrénales. A. i. B., 17, 1892.
Albarran J. et Bernard L., Etude sur les cytotoxines rénales. A. m. e., p. 13, 1903.
Albers-Schönberg, Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere. M. m. W., 1903.
Alberti, Kasuistik z. Hypertrichosis universalis. B. G. G., 9, 1905.
Albertoni e Tizzoni, Sugli effetti dell' estirpazione della tiroide. Arch. p. le Scienze Med., X, fasc. 1, 1886.
Albrand M., Die Anlage der Zwischenniere bei d. Urodelen. A. m. A., 72, 1908.

Albrecht, Ein Fall von Pankreasbildung in einem Meckelschen Divertikel. Ges. f. Morph. u. Phys. in München, 14, p. 52, 1901.
— Über trübe Schwellung und Fettdegeneration. V. d. p. G., 6, 1903.
— Die Bedeutung myelinogener Stoffe im Zellleben. Ibid. 1903.
Albrecht P., Ein Fall von Hypernephrom mit Metastasen. W. k. W., 1904.
— Beiträge zur Klinik und pathologischen Anatomie der malignen Hypernephrome. A. k. Ch., 77, 1905.
Aldehoff, Tritt auch bei Kaltblütern nach Exstirpation des Pankreas Diabetes auf? Z. B., 28, 293, 1894.
Aldrich J. B., A preliminary Report on the active principle of the suprarenal gland. A. J. P., 5, p. 457, 1. August 1901.
— Is Adrenalin the active principle of the suprarenal Gland? A. J. P., 7, p. 359, 1902.
Alessandro, Influenza della macerazione acida di mucosa duodeno digiuuale (contenente secretina) sulla secrezione lacrimale, sulla produzione dell' umore aqueo e sulla circolazione del fondo dell' occhio. Arch. di ott., 1907; Arch. f. Augenhk., 61, 1908.
Alessandro G. et Bonaventura G., Le pouvoir sécréteur du pancréas. J. d. P. P., X, 219, 1908.
Alexander, Behandlung d. Morbus Basedowii mit Antithyreoidin Moebius. M. m. W., 1905.
Alexander A. und Ehrmann R., Untersuchungen über Pankreasdiabetes, besonders über das Blut der Vena pancreatico-duodenalis. Z. e. P., 5, p. 367.
Alexander C., Untersuchungen über die Nebennieren und ihre Beziehungen zum Nervensystem. Ziegl. B., 11, 1892.
Alezais H., Contribution à l'étude de la capsule surrénale du cobaye. A. d. P., 1898.
Alezais et Arnaud, Recherches expérimentales sur la toxicité des capsules surrénales. Marseille médical, p. 637, 1889; p. 81, 225, 1890.
— Sur le caractère du sang efférent des capsules surrénales. Ibid., 393, 1891.
— Recherches expérimentales sur les capsules surrénales. Ibid., p. 11, 94, 131, 195, 1891.
— Étude sur la tuberculose des capsules surrénales et ses rapports avec la maladie d'Addison. Revue de méd., 11, p. 283, 1891.
Alezais et Peyron, L'organe parasympathique de Zuckerkandl chez le jeune chien. C. r. S. B., p. 1161, 1906.
— Particularités de développement des paraganglions lombaire. Ibid., 1907.
— Sur les tumeurs dites gliomateuses des capsules surrénales. Ibid., p. 551.
— Un groupe nouveau de tumeurs épithéliales: les paragangliomes. Ibid., 65, 1908.
Allara V., Der Cretinismus, seine Ursache und seine Heilung. Übersetzt von H. Marian. Leipzig 1894.
Allard E., Über die Beziehungen der Umgebungstemperatur zur Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes. A. d. P., 59, p. 111, 1908.
— Die Acidose beim Pankreasdiabetes. Ibid., 59, p. 388, 1908.
Allaria G. B. e Varanini M., Ricerche sul ricambio in un caso di morbo di Addison curato con l'opoterapia surrenale. Clinica med. ital., p. 40, 1902.
Allen, Zur Frage der Tetanie bei Magendilatation usw. A. V., 5, 1898; B. k. W., 1899.
Allers R., Zur Kenntnis der wirksamen Substanz in der Hypophyse. M. m. W., 1909.
Almagia M., Allattamento e funzione tiroidea. A. d. F., 6, p. 462.
Almagia und Embden, Über die Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde nach Alanindarreichung. H. B., 7, p. 298.
Alonzo, Sulla funzione della glandola tiroide. Rif. med. VI, p. 208, 1891.
Alquier L., Recherches sur le nombre et sur la situation des parathyreoides chez le chien. C. r. S. B., 58, II, p. 302, 1906.
— Sur les modifications de l'hypophyse après l'exstirpation de la thyreoide ou des surrénales chez le chien. J. d. P. P., 9, p. 492, 1907.
Alquier L. et Schmiergold, Deux tumeurs de l'hypophyse. L'encéphale. II, Nr. 3.
Alquier L. et Theuveny L., Etat du testicule de chiens ayant subi diverses exstirpations partielles de l'appareil thyro-parathyroidien. C. r. S. B., 64, p. 663.

Alquier L. et Touchard P., Lésions des glandes vasculaires sanguines dans deux cas de sclérodermie généralisée. A. m. e., p. 687, 1907.
Alterthum E., Folgezustände nach Kastration und die sekundären Geschlechtscharaktere. B. G. G., II, p. 13, 1899.
Amabilino, Caso di morbo di Addison con lesioni dei centri nervosi. Rif. med., 1899.
d'Amato L., — Sulle alterazioni prodotte dagli estratti di capsule surrenali nei vasi sanguigni ed in altri organi. Giorn. internaz. d. scienze mediche, 27 Ref. Bph. C., I.
— Weitere Untersuchungen über die von den Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe. B. k. W., p. 1100 und 1131, 1906.
— Neue Unters. über d. exper. Pathologie d. Blutgefäße. V. A., 192, 1908.
d'Amato L. e Fagella V., Della natura e del significato delle lesioni aortiche prodotte dagli estratti di capsule surrenali. Ref. Bph. C., I.
Amberg, Über die Toxizität des wirksamen Prinzips der Nebennieren. Arch. intern. Pharmacod., 11, p. 57, 1902.
Ambrosius W., Beiträge zur Lehre von den Nierengeschwülsten. Diss., Marburg 1891.
Amouroux, Etude expérimentale de l'athérome tabagique. Thèse de Toulouse, 1906.
Ampt, Über das Parovarium (Epoophoron). Diss. Berlin 1895.
Ancel P., Histogenèse et structure de la glande hermaphrodite d'Helix pomatia. A. B., t. XIX, 1902.
— Les follicules pluriovulaires et le déterminisme du sexe. C. r. S. B., 55, p. 1049, 1903.
— Sur le déterminisme cytosexuel des gamètes. Période de différenciation sexuelle dans la glande hermaphrodite de Limax maximus. Arch. de zool. exp., I, 1903.
Ancel P. et Bouin P., Recherches sur le rôle de la glande interstitielle du testicule. Hypertrophie compensatrice expérimentale. C. r. A., décembre 1903.
— L'apparition des caractères sexuel secondaires est sous la dépendence de la glande interstitielle du testicule. Ibid., janvier 1904.
— Histogenèse de la glande interstitielle du testicule chez le porc. C. r. S. B., 1903.
— Sur l'existence de deux sortes de cellules interstitielles dans le testicule de cheval. C. r. S. B., 56, I, p. 81, 1904.
— La glande interstitielle du testicule. Examen critique des essais de vérification expérimentale de son rôle sur l'organisme. Ibid., p. 83.
— Sur la glande interstitielle du testicule des mammifères. (Rép. à M. G. Loisel.) Ibid., p. 95.
— Tractus génital et testicule chez le porc cryptorrhide. Ibid., 56, I, p. 281, 3 févr. 1904.
— L'infantilisme de la glande interstitielle du testicule. C. r. A., 1 février 1904.
— Sur les relations qui existent entre le développement du tractus génital et celui de la glande interstitielle chez le porc. C. R. Assoc. des anat. Toulouse 1904.
— Sur la fonction du corps jaune. I. Méthodes de recherches. C. r. S. B., 66, p. 454. — II. Action du corps jaune vrai sur l'utérus, p. 505. — III. Action du corps jaune vrai sur la glande mammaire, p. 605. — IV. Démonstration expérimentale de l'action du corps jaune, sur l'utérus et la glande mammaire, p. 689, 1908.
— Le développement de la glande mammaire pendant la gestation est déterminé par le corps jaune. Ibid., 67, p. 466, 1909.
Ancel et Villemin, Sur la dégénérescance de la glande séminale déterminée par l'ablation du feuillet pariétal de la vaginale. C. r. S. B., 66, p. 6, 1907.
— Sur la cause de la menstruation chez la femme. Ibid., p. 200, 1907.
— Période cataméniale coincidant avec l'époque ou le corps jaune à son maximum de développ. il est vraisemblable que la menstr. est sous le dépendance du corps jaune. Sur l'ectopie expérimentales de l'ovaire et son retentissement sur le tractus genital. Ibid., p. 227.
Anderodias, Sécretion interne. Journ. de Méd. Bordeaux, p. 450, 467, 497, 513, 1900.
Anderson, Reflex pupil-dilatations by servical sympathatic nerve. J. o. P., p. 15, 1904.
— The paralysis of involantary muscles with special reference to the occurrence of paradoxical contraction. I. Paradoxical pupil-dilatation. Ibid., p. 290.
Anderson und Bergmann, Einfluß der Schilddrüsenbehandlung beim gesunden Menschen. S. A., VIII, p. 326, 1908.

Andersson O., Zur Kenntnis der Morphologie der Schilddrüse. A. A., p. 177, 1894.
Andrezien L., Origin and evolution of the thyroid function. Brit. med. Journ., 1893.
— The morphology of the pituitary body. Ibid.; 1894.
Angiolella G., Sull' avelenamente sperimentale da tiroidina etc. Annali di Neurolgia, 15. Zit. N. C., 16, p. 644, 1897.
Anton G., Über Formen und Ursachen des Infantilismus. M. m. W., 1906.
— Nerven- und Geisteserkrankungen in der Zeit der Geschlechtsreife. W. k. W., 1904.
— Wahre Hypertrophie des Gehirns mit Befunden an Thymusdrüse und Nebennieren. Ibid., 1902.
— Vier Vorträge über Entwicklungsstörungen beim Kinde. Berlin 1908.
Anzilotti G., Sulle proprietà tossiche dei nucleoprot. renali. La Clinica mod., Nr. 12, 1903.
— Sulle modificazioni indotte nel rene opposte della legatura dell' uretera. Ibid., 1903.
Apert, Les enfants retardaires. Actualités médicales, 1902.
— Hypertrophie parotidienne et insuffisance thyroidienne. S. m., 28, p. 71.
— Infantilisme et hypertrophie des glandes salivaires. Soc. méd. Hôp., 1908.
Apolant H., Über Reizung der Nebennieren. C. P., 12, p. 721, 21. Jänner 1899.
Argustinsky, Über einen Fall von Thyreoplasie. B. k. W., 1905.
Arnaud F., Les hémorrhagies des capsules surrénales. Arch. gén. Méd., 1900.
Arndt, Untersuchungen über die Ganglienkörper des N. sympathicus. A. m. A., 10, 1874.
Arnold J., Über die Struktur des Ganglion intercaroticum. V. A., 33, 1865.
— Ein Beitrag zu der Struktur der sogenannten Steißdrüse. Ibid., 32, 1865.
— Über die feinere Struktur und den Chemismus der Nebennieren. Ibid., 35, 1866.
— Akromegalie, Pachyakrie oder Ostitis? Ziegl. B., 10, 1891.
— Weitere Beiträge zur Akromegaliefrage. V. A., 135, p. 1, 1894.
Arnozan et Vaillard, Contribution á l'étude du pancréas du lapin. A. d. P., 1884.
Aron H. und Sebauer R., Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. B. Z., 8, 1908.
Aronheim, Ein Fall von ausgedehnter Phlegmone, verursacht durch subkutane Injekt. einer Cocain-Adrenalinlösung bei einem 70jährigen Manne. M. m. W., 1904.
Aronsohn E., Die Zuckerausscheidung nach Adrenalininjektionen und ihre Beeinflussung durch künstlich erzeugtes Fieber. V. A., 174, 1903.
— Das Adrenalin zur Kupierung von Asthmafällen. D. m. W., 1903.
Arren, Essai sur les capsules surrénales. Thèse de Paris, 1894.
d'Arsonval, Note sur la préparation de l'extrait testiculaire. A. d. P. 1893.
Arthus, Glykolyse dans le sang et ferment glycolytique. A. d. P., 1891 u. 1894.
Aschner B., Demonstr. hypophysektomierter Hunde. W. k. W., Dez. 1909.
Aschoff L., Cystisches Adenofibrom der Leistengegend. M. G. G., 9, 1899.
— Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. D. m. W., 1899.
— Über die Lage des Parophoron. V. d. p. G., Bd. II, p. 433—439, 1900.
— Über das Vorkommen chromaffiner Körperchen in der Paradidymus und in dem Parophoron Neugeborener und ihre Beziehungen zu den Marchandschen Nebennieren. Orth.-Festschrift, Sep.-Abdr., p. 1—9, 1903.
— Über Atherosklerose und andere Sklerosen des Gefäßsystems. Beitr. z. M. K., 1908.
— Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Ziegl. B., 47, 1909.
Aschoff und Cohn, Bemerkungen zu der Schur-Wieselschen Lehre von der Hypertrophie des Nebennierenmarkes bei chronischen Erkrankungen des Nieren- und Gefäßapparates. V. d. p. G., 1908.
Ascoli und Figari, Über Nephrolysine. B. k. W., p. 561 u. 634, 1902.
Ascoli G., Vorlesungen über Urämie. Jena 1903.
Asher und Wood, Einfluß des Cholins auf die Zirkulation. Z.B., 37, p. 307—20, 1898.
Askanazy M., Die bösartigen Geschwülste der in der Niere eingeschlossenen Nebennierenkeime. Ziegl. B., 14, 1893.
— Path.-anat. Beitr. z. K. d. M. Basedowii, insb. üb. d. dabei auftret. Muskelerkrankung D. A. k. M., 65, 1898.
— Teratom und Chorionepitheliom der Zirbel. V. d. p. G. in Jena, p. 58, 1906.
— Kommen in den Zellkomplexen der Nebennierenwände drüsenartige Lumina vor? B. k. W., 1908. (Gegen Stoerk bejahend.)

Askanazy M. und Hübschmann P., Über Glykogenschwellung der Leberzellkerne besonders bei Diabetes. C. a. P., 18, 1907.
Atkinson R. T., The early developement of the circulation in the suprarenal of the rabbit. An. An., 19, p. 610—612, 1901.
Attina, Porpora emorragica curato con l'adrenalina. Gazz. degli osped., 1904.
Athanasiu C. et Gradinesco A., La circulation artificielle dans les muscles. Action de l'adrénaline sur l'endothélium vasculaire. C. r. S. B., 64, p. 613, 1908.
— Les capsules surrénales et les échanges entre le sang et les tissus. C. r. A., 149, 1909.
Athanasiu et Langlois, Du rôle du foie dans la destruction de la substance active des capsules surrénales. C. r. S. B., 49, p. 575, 1894.
Athanasow, Rech. histol. sur l'atrophie de la prostrate consécutive à la castration, à la vasectomie et à l'injection sclérogène épididymaire. Thèse de Nancy, 1898.
Aubertin, L'hypertrophie cardiaque dans les infections et intoxications chroniques expérimentales. C. r. S. B., 63, 1907.
— Hyperplasie surrénale dans l'alcoolisme chronique expér. Ibid., 63, p. 270, 1907.
— Hypertrophie cardiaque dans l'alcoolisme expér. Ibid., p. 206, 1907.
Aubertin et Amand, A propos de l'hypertension artérielle. S. m., p. 63, 1904.
Aubertin et Cunet, Hypertrophie cardiaque et hyperplasie médullaire des surrénales. S. m., 1907; C. r. S. B., 63, p. 595, 1907.
Auld, Preliminary report on the suprarenal gland and the causation of Addison's disease. Brit. med. Journ., 12. May 1894.
— A further report. Ibid., p. 745, 6. Oktober 1894.
— A third report. Ibid., II, p. 10, Juli 1896.
Austoni A. e Tedeschi H., Sugli effetti degli estratti di ghiandolle surrenali e di ipofisi sul sangue. R. Accad. v. Padova Sed., 29. Jan. 1909; Bph. C., IV.
Averbeck H., Die Addisonsche Krankheit. Erlangen 1869.
Axenfeld, Sehnervenatrophie und Menstruationsstörung. D. m. W., 1903.
Azam J., Syndrome d' insufficance hypophysaire aux cours des maladies toxi-infectieuses. Thèse de Paris, 1907.

Baber, Researches as the minute structur of the thyroide gland. Philosoph. Trans. of the R. Soc., 172, 1881.
Babes V., Les rapports entre la graisse, le pigment et des formations cristallines dans les capsules surrénales. C. r. S. B., 64, p. 83, 1908.
— Lésions des capsules surrénales dans la tuberculose. Ibid., p. 194, 1908.
— Lésions inflammatoires et microbiennes des capsules surrénales. Ibid. 65., p. 235.
— Observat. asupra capsulelor suprarenale. Ann. Acad. Roman., Bucarest 1908.
— La présence d'une hypertrophie et d'adénomes des capsules surrénales dans des cas d'adénomes ou du cancer primitif du foie. C. r. S. B., 66. p. 479. 1909.
Babes V. et Jonescu V., Distribution de la graisse dans les caps. surrén., Ibid., 1908.
Babinski und Onanoff, Tumeur du corps pituitaire. Rev. neur. 8. p. 531. 1900.
Baccarani U. e Plessi A., Ricerche cliniche sull' azione dell' estratto di sostanza modolare delle capsule surrenali (paraganglina Vassale) nell' atonia gastro-intestinale. Rif. med., 19, Nr. 13 u. 14, p. 358, 376, 1903.
Baduel, Sopra alcune ricerche dirette a produrre un siero antiparagangliare. Boll. Soc. Eustach., Bd. 3, Nr. 5—8, 1905; Ref. B. C. IV, p. 952.
— Effetti delle iniezioni di adrenalina nell' arteria renale. Ibid.
— Le alterazioni delle capsule surrenali nei cardionefropatici. Riv. Clin. med., 1908.
— Lésions vasculaires produites par l'extrait d'hypophyse Il Policlinico, 5 Juillet 1908.
Baer und Blum, Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus. A. P. P., 59, p. 321, 1908.
— Zur Wirkung der Glutarsäure auf den Phloridzindiabetes. D. m. W., 1908.
— Über die Einwirkung chemischer Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Azidose, II. H. B., XI, p. 101, 1907.
Baéza, Über Adrenalinum-Chlorid u. Anwendung in d. rhinolog. Praxis. B. k. W., 1902.
Bahrs H., Beobacht. v. 38 Fällen v. Addisonscher Krankheit. Diss., Göttingen 1905.
Bainbridge F. A., Effects of ligature of one ureter. J. o. P. B., 11, 1907.

Bainbridge F. A., Prosecretin is relation to Diabetes mellitus. Bioch. Journ., III, 82. 1907.
Bainbridge F. A. und Beddard A. P., Secretin in relation to diabetes mellitus. Brit. med. J., I, p. 429, 1906.
— The effects of partial nephreotomy in cats. J. o. P., 35, 1907.
— The relation of the kidneys to metabolism. Proc. Roy. Soc., Ser. B., 79, 1907.
Baldi D., Rapporto fra glicosuria ed acetonuria nel diabete sperimentale. Rif. med., 1892.
— Lo zucchero nell' organismo animale. Lo Sperimentale, 48, p. 1, 1894.
— La glicosuria in rapporte con la funzione del pancreas. Arch. di Farm. III. 1895.
— De la tiroide distingga un veleno nell organismo. Ibid. VI. 1898.
Baldoni, Der Lungengaswechsel des Hundes nach Exstirp. d. Schilddrüse. M. U., 17, 1900.
Balfour F. M., The Development of Elasmobranch Fishes. Journ. of Anat. and Phys., Vol. X—XII, 1876—1878.
— A Monograph of the Development of Elasmobranch fishes. London 1878 u. 1885.
— Über die Entwickl. und die Morph. der Suprarenalkörper (Nebennieren). Biol. Cbl., Nr. 5, 1881,
— Handbuch der vergleichenden Embryologie. Übers. v. Vetter. Jena 1881.
— On the nature of the organ in adult Teleosteans and Ganoids, which is usually regarded as the head-kidney or pronephros. Quart. Journ. micr. Sc., Vol. XII, 1882.
Ballet G. et Enriquez E., Des effets de l'hyperthryreoidisation expérimentale. La méd. moderne. 1895; S. m., 1894.
Ballet G. et Laignel-Lavastine, Un cas d'acromégalie avec lésions hyperplasiques du corps pituitaire, du corps thyroide et des capsules surrénales. Nouv. Iconogr. de la Salpétr., XVIII, 2, p. 176, 1905.
Balp St., Resultati di alcune esperienze di tiroidismo sperimentale. Giorn. di R. Acad. di Med. di Torino, Jhrg. 67, Nr. 9, 10.
Bamberger H., Krankh. der Nebennieren u. d. chylopoetischen Systems. Erlangen 1864.
Bang Ivar, Chemische Untersuchungen der lymph. Organe. H. B., 4 u. 5, 1904.
— Biochemie der Zelllepoide. Asher. Spiro Ergeb. VI. 1907 u. VIII. 1909.
— Die biologische Bedeutung der Lepoidstoffe. Erg. d. inn. Med. u. Kind. III, 1909.
Barba, Sulla glycosuria surrenale, Rif. med., 1902.
Barbéra A. G., Über den Einfluß des J, Jodnatriums und Jodothyrins auf den Blutkreislauf. P. A., 73, 312, 1900.
Barbéra e Bicci, Strukturveränd. d. Nebenniere. Boll. sc. med. Bologna, 11, 1900.
Barbier, Des rapports entre les lésions des capsules surrénales, les lésions nerveuses et la maladie d'Addison. G. m., 1892.
Barbier H. et Cruet, Opothérapie biliaire. Bull. gén. de Thérap., 1907.
Bardier, Historique générale du rôle antitoxique des organes. P. m., 1896.
Bardier et Baylac, De l'action de l'adrénaline sur la pression sanguine des animaux atropinisés. C. r. S. B., 56, II, p. 485, 1904.
Bardier et Bonne, Modifications produites dans la structure des surrénales par la tétanisation des muscles. C. r. S. B., 55, II, p. 355, 1903.
— Note sur les modifications produites dans la structure des surrénales par la tétanisation musculaire. J. A. P., 39, p. 296, 1903.
Bardier et Fraenkel, Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse. C r. S. B., 51, pag. 544, 1899; J. d. P. P., 1, p. 950, 1899.
Barger G. and Jowett, Synthesis of substances allied to Adrenalin. Proc. chem. Soc., 21, p. 205.
Barlet J. M., A case of Addison's disease with hyperpyrexia. Lancet, Sept. 6, 1902.
Barnabo V., Sur les rapports entre la glande interstitielle du testicule et les glandes à sécrétion interne. Il Policlinico, mars 1908.
Baron A., Diabetes suprarenalis. Utschennija Sapisski. Imp. Zit. n. Landau 1906.
Barrand, Etude de la vasoconstriction produite par l'application locale de l'extrait aqueux de capsules surrénales. Thèse de Lyon, 1897.
Bartel J., Der normale und abnormale Bau des lymphatischen Systems und seine Beziehungen zur Tuberkulose. W. k. W., 1907.
— Über die hypoplastische Konstitution und ihre Bedeutung. W. k. W., 1908.

Bartel und Stein, Über abnormale Lymphdrüsenbefunde und deren Beziehung zum Status thymicolymphaticus. A. A., p. 231, 1906.
Bartels M., Über Plattengeschwülste der Hypophysengegend Zeitsch. Augenk., 16. 1906.
Bartsch H., De morbo Addisonii. Diss., Königsberg 1867.
Baruch F., Ein Fall von Morbus Addisonii. Diss., Prag 1895.
Basch K., Über die Ausschaltung der Thymus. W. k. W., 1903.
— Bemerkungen zu R. Fischls experimentellen Beiträgen zur Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation bei jungen Tieren. Z. e. P., II, p. 95, 1905.
— Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. J. K., 64, 1906.
— Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. II. Über die Beziehung der Thymus zum Nervensystem. Ibid., 68, 1908.
— Über experimentelle Auslösung der Milchabsonderung. Monatsschr. f. Kinderh. 8, Nr. 9. Dez. 1909.
Basso, Über Ovarientransplantation. A. G. 77, p. 51, 1906.
Bates W. H., The use of extract of suprarenal capsule in the eye. New York Medic. Journ., 63, p. 647, 16. May 1896.
— The use of the aqueous extract of the suprarenal capsule as a haemostatic. New York med. Record, p. 207, 9. Febr. 1901; Arch. of ophtalmol., 28, 1900.
Battelli F., Dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrénales. C. r. S. B., 54, p. 571, 24 mai 1902.
— Préparation de la substance active des capsules surrénales. Ibid. p. 608, 1902.
— Quantité de substance active contenue dans les capsules surrénales de différentes espèces animales. Ibid., p. 928, 12 juillet 1902.
— Comparaison entre les propriétés colorantes, toxiques et les modifications de la pression artérielle produites par la substance active des caps. surrén. Ibid., p. 984.
— Influence des injections intravéneuses continues d'adrénaline sur la survie des animaux décapsulés. Ibid. p. 1138, 18. octobre 1902.
— Présence d'adrénaline dans le sang d'animaux. Son dosage. Ibid., p. 1179, 1902.
— L'adrénaline dans l'organisme des animaux decapsulés. p. 1180, 25 octobre 1902.
— Toxicité de l'adrénaline en injections intraveineuses., 13 nov. 1902.
— Transformation de l'adrénaline „in vitro“. p. 1435, 13 décembre 1902.
— Transformation de l'adrénaline dans l'organisme. Ibid., p. 1518, 27 décembre 1902.
— Quantité d'adrénaline existant dans les caps. surrén. de l'homme. Ibid., p. 1205.
— Influence du travail suivi de repos sur la quantité d'adrénaline existant dans les capsules surrénales. Ibid., p. 1520, 27 décembre 1902.
— Recherches sur les vasoconstrictiones du sérum sanguin. J. d. P. P., VII, p. 625.
Batteli F. et Ornstein S., La suppléance des capsules surrénales au point de vue de leur richesse en adrénaline. C. r. S. B., 61, p. 677, 1906.
Batteli F. et Roatta G. B., Influence de la fatigue sur la quantité d'adrénaline existant dans les capsules surrénales. C. r. S. B., 54, p. 1203, 8 novembre 1902.
Batteli F. et Taramasio P., Toxicité de la substance active des capsules surrénales. Ibid., 54, p. 815, 28 juin 1902.
Batten F., Haemorrhagie into the suprarenal capsule. Transact of path. Soc. London, 1898.
Battier, L'anesthésie dentaire au moyen de l'extrait de caps. surr. S. m, 1902.
Baudouin H., Myatonie congénitale (maladie d'Oppenheim). S. m., 1907.
Bauer K., Der chemische Nachweis d. degenerativen Nervenkrankh. H. B., 11, 1908.
Baum H., Die Thymusdrüse des Hundes. D. Zeitsch. f. Tierh., 17.
Baum I., Die örtliche Einwirkung von Nebennierensubstanz, Brenzkatechin und Spermin auf die Zirkulation. B. k. W., 1905.
— Zur Wirkung und Verwendung der Nebennierenpräparate, insbesondere in der Dermatologie. Arch. Dermat. u. Syph., 74, p. 59, 1905.
Baumann E., Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper. Z. ph. Ch., 21, 319, 1896.
— Über den Jodgehalt der Schilddrüse von Mensch und Tieren. Ibid., 22, 1, 1896.
Baumann und Goldmann E., Ist das Jodothyrin (Thyrojodin) der lebenswichtige Bestandteil der Schilddrüse? M. m. W., 1896.
Baumann und Herter, Über die Synthese von Ätherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper. Z. ph. Ch., 1, p. 244, 1877/78.

Baumel, Pancréas et diabète. Montpell. med., sér. I, 47, 134, 1882.
— Capsules surrénales et mélanodermie. Paris, 1889.
— Nouvelle theorie pancréatique de Diabéte sucré. Montpellier med. 1889.
Bayer G., Methoden zur Verschärfung von Adrenalin- und Brenzkatechinreaktionen. B. Z., 20, p. 178, 1909.
— Über den Einfluß d. Drüsen mit innerer Sekretion auf die Autolyse. S. W. A., 118.
Baylac, Athérome expérim. de l'aorte consécutif à l'action du tabac. C. r. S B., 1906.
Baylac et Albarède, Recherches expérimentales sur l'athérome de l'aorte consécutif à l'action l'adrénaline. C. r. S. B. 56, II, p. 640, 1904.
Bayliss W. M., On the local reactions on the arterial wall to changes of internal pressure. J. o. P., 28, p. 220, 1902.
— Die Innervation der Gefäße. E. P., 5, 1906.
Bayliss W. M. and Starling E. H., The mechanisme of pancreatic secretion. J. o. P., 28, p. 325—353, 1902 u. ibid., 29, 1903.
— Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers. E. P., 5, 1906.
Bayon G. P., Erneute Versuche über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfütterung a. die Heilung der Knochenbrüche. W. V., 34, 35.
— Beitrag zur Diagnose und Lehre von Kretinismus etc. Ibid. 36. 1903.
— Über angeblich verfrühte Synostose bei Cretinen. Ziegl. B., 36.
Beadles C., Tumor of the suprarenal body. Transact. of path. Soc. London 1898.
Beard J., The development and probable function of the thymus. An. An., 9, 1894.
— The sources of leucocytes and the true function of the thymus. Ibid., 18, 1900.
Beaujard E., Les lésions surrénales dans les néphrites. S. m., 1907.
Becker, Beitrag zur Thyroidinwirkung. D. m. W., 1895.
Becker Ph. F., Der männliche Kastrat mit besonderer Berücksichtigung seines Knochensystems. Diss., Freiburg i. Br., 1898.
— Über das Knochensystem eines Kastraten. A. A., p. 83, 1899.
Béclére, Opothérapie surrénale. Bull. Soc. méd., p. 171, 25 février 1898.
— Le traitement méd. des tumeurs hypophysaires, du gigantisme et de l'acromégalie par la radiothérapie. Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux, p. 274—293, 1909.
Beebe, Inhibition of tetany by extract of Parathyroids. A. J. P., 19.
Beer E., Die Nebennierenkeime in der Leber. Z. H., 25, 1904.
Beier, Untersuchungen über das Vorkommen von Gallensäuren und Hippursäure in den Nebennieren. Diss., Dorpat 1891.
Beissner, Die Zwischensubstanz des Hodens und ihre Bedeutung. A. m. A., 51, 1898.
Beitzke, Zur Biologie der Nebenniere. B. k. W., 1909.
Belawentz, Contribution à l'étude de l'action de l'adrénaline sur l'organisme animal. Ref. J. d. P. P., 5, p. 721, 1903.
Bélenowsky G., Essai de préparation de sérum anti-intestinal. C. r. S. B., 63, p. 9, 1907.
Bell W. B. and Hick P., Observations on the Physiology of the female genital organs. Brit. med. Journ.,, p. 517, 1909.
Bence J., Exper. Beitr. zur Entstehung der nephritischen Ödeme. Z. k. M., 67, 1909.
Benda, Über den normalen Bau und einige pathol. Veränderungen der menschlichen Hypophysis cerebri. A. P., p. 373, 1900.
— Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. B. k. W., 1900.
— Über vier Fälle von Akromegalie. D. m. W., 1901.
— Die Akromegalie. Deutsche Klinik, III, 1903.
— Patholog. Anatomie der Hypohyse in Flatau-Jacobsohn-Minor, Handb. d. path. Anat. d. Nervensystems, Berlin 1904.
— Die Arteriosklerose im Lichte exp. Forschung. Th. G., 1909.
Bender et Léri, Atrophie des caps. surrén. chez les foetus anencéphales. C. r. S. B., 1903.
Bendix, Intermittierende Polyurie bei Addisonscher Krankh., D. A. kl. M., 82, 1903.
— Beiträge z. Kenntn. des glykolytischen Fermentes. Z. f. diät. u. phys. Th., 1899.
Bendix und Bickel, Experimentell kritische Beiträge z. Lehre v. d. Glykolyse. D. m. W., 1902 und Z. k. M., 48, 1903.

Benedicenti A., L'azione dell' adrenalina sulla secrezione pancreatica. Giorn. della R. Accad. di med., Torino 1906 und A. i. B., 45, 1906.
Beneke F. W., Studien über d. Vorkommen, d. Verbreitung u. Funktion von Gallenbestandteilen in d. tier. u. pflanz. Organismus. Giessen 1862.
Beneke R., Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierengewebe in die Niere, nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie. Ziegl. B., 19.
Benjamins, Über die Glandulae parathyreoideae. Ibid., 31, 1902.
Benjamin E. und A. v. Reuß, Über den Stoffwechsel bei Myxödem. J. K., 67.
Bennet, Dangers in the use of adrenal preparations. J. A. M. A., 1906.
Bensen, Beitr. z. Kenntn. d. Organveränderungen nach Schilddrüsenexstirpation bei Kaninchen. V. A., 170, 1902.
Bérard et Alamartine, Les glandules parathyroïdes et leur tumeurs. Lyon. chir., 1909. Ref. C. Ch., 1909, p. 1019.
Berardi S., Contributo alla patologia del morbo di Addison. Arch. ital. di Clin. med., 35, p. 17, 1896.
Berdach, Ein Fall von primärem Sarkom der Nebenniere. W. m. W., 1889.
Berdach und Pal, Zur Pathologie der Nebennieren. B. k. W., 1894.
Berdés, Contrib. à l'étude des tumeurs des capsules surrénales. A. m. e., 4, 1892.
Bergeat, Über 300 Kropfexstirp. a. d. Brunschen Klinik. Bruns Beitr., 15, 1896.
Berger, Fall von Tumor der Hypophysengegend mit Sektionsbefund. Z. k. M., 54, 1904.
Bergmann G. v., Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem und bei Adipositas universalis, Z. P. P., V, 43.
Bergonié et Tribondeau, Action des rayons X sur le testicule du rat blanc. C. r. S. B., 56, II, 12. Nov., 17. Dez. 1904; 57, I, 17. Jan., p. 154 u. 155, 1905.
— Aspermatogenèse expérimentale après une exposition aux rayons X. Ibid., p. 282, 1905.
— Action des rayons X sur l'ovaire de la lapine. Ibid., p. 284, 1905.
— L'aspermatogenèse expérim. les rayons X est-elle définitive. Ibid., p. 678.
— Lésions du testicule avec des doses de rayons X comment se produisent-elles? Ibid., p. 1029, 1905.
— Processus involutif des follicules ovariens après rœntgenisation de la glande génitale femelle. C. R. S. B., p. 105, 1907.
— Altérations de la glande interstitielle après rœntgenisation de l'ovaire. Ibid., p. 274, 1907.
Berkeley and Beebe, Extract of Parathyroids. Journ. med. res., Febr. 1909.
Berkley H. J., The nerve Elements of the Pituitary gland. John Hopk. Hosp., 1894 u. Brain 1894.
Bernard Cl., Leçons de Physiologie expér. au Collège de France. Paris 1855.
— Mémoires sur l'exstirpation du pancréas. C. r. A., 1856.
— Leçons de pathologie expérimentale (au Collège de France, 1859/60), publié 1871.
— Rapport sur les progrès de la physiologie générale en France, 1865.
— Vorlesungen über Diabetes. Übers. Berlin 1878.
— La science expérimentale. Paris 1890.
Bernard L., Les syndromes surrénaux. P. m., 1905.
— Du rôle des glandes surrénales dans les états pathologiques. Rev. de méd., 1907.
Bernard L. et Bigart, Etude anatomo-pathologique des capsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales. J. d. P. P., IV, p. 1014—1029, 1902.
— Sur les réactions histologiques générales des surrénales à certaines influence pathogènes expériment. C. r. S. B., 54, p. 1219, 1902.
— Réactions histologiques des surrénales au surmenage musculaire. Ibid., p. 1400, 1903.
— Sur activité fonctionelle des glandes surrénals dans l'intoxication saturnine expérimentale. Ibid., 56, I, p. 59, 1904.
— Les processus sécrétoires dans la substance corticale de la glande surrénale. Ibid., 57, II, p. 504, 1905.
— Lésions des glandes surrén. au cours de l'intoxication biliaire expérim. Ibid., p. 410, 1906.
— Etude anatom. pathologique des glandes surrén. des tuberculeux. J. d. P. P., 1906.
Bernard L., Bigart et Labbé, Sur la sécrétion de lécithine dans les capsules surrénales. C. r. S. B., 55, II, p. 120, 1903.

Bernard L. et Laederich, Néphrites expérimentales par action locale sur le reins. C. r. S. B., p. 768, 1907.
Bernardini, Ipertrofia cerebrale e Idiotismo. Rivista sper. fren., 13, 1887.
Bernatzkij, S. S., Das Lecithin des Knochenmarks normaler und immunisierter Tiere und die Verteilung des Phosphats im Organismus. Diss., St. Petersb. 1908.
Bernstein, Bolaffio und Westenryk, Über die Gesetze d. Zuckerausscheidung beim Diabetes. Z. k. M., 66, 378, 1908.
Berrutti e Perosino, Note sulle capsule surrenali, Giorn. dell' Accad. med.-chirurg. di Torino, 1857 und 12 giugno 1863; A. per le scienz. med., 1879.
Berry J. M., Influence of adrenaline chloride on toxic doses of cocaine. A. J. m. s., 1905.
Bertel, Zur Toxizität des Adrenalins. Öst.-ung. Vierteljahrsschr. f. Zahnh., 1905.
Berthold, Transplantation der Hoden. A. P., p. 42, 1849.
— Geschlechtseigentümlichkeiten. Wagners Handwört. d. Physiol., I, Braunschweig 1872.
Bertkan Ph., Beschreibung eines Zwitters von Gastropacha Quercus. A. f. Naturgesch., 55, p. 75, 1889.
— Beschreibung eines Arthropodenzwitters. Ibid., 57, p. 229, 1891.
Bertram R., Betrachtungen über Adenomknötchen an den Nebennieren Neugeborener und über Tumoren der Nebennieren. Orth. Festschr., 1903.
Bertrand G., Sur la composition chimique et la formule de l'adrénaline. Ann. Inst. Pasteur, 18, p. 672; Bull soc. Chim., 3. sér, t. 31—32, p. 1188, 1289, 1904.
— Sur les relations du chromogène surrénal avec la tyrosine. C. r. A., 138, 649, 1903.
— Sur la composition chimique et la formule de l'adrénaline. Ibid., 139, 12, p. 502, 1904.
Bertrand M., L'infantilisme dysthyroidien. Thèse de Paris 1902.
Bessmertny Ch., Studien über antagonistische Nerven. Z. B. 47, p. 400, 1906.
Besnier, Dégénerescence cancéreuse complète des deux capsules surrénales. Bull. soc. anat. de Paris, 1850.
— Mélanodermie généralisée avec pigmentation des angles, de la muqueuse buccale et du prépuce, sans signes certains de cachexie surrénale. C. r. des réunions clin. de l'hôp. St. Louis. Paris 1888/89.
Best, Über Glykogen, insbesondere seine Bedeutung bei Entzündung und Eiterung. Zieglers Beitr., 33, p. 585, 1903.
Best, Über lokale Anästhesie in der Augenheilkunde. Vossius' Samml., VI, H. 3, 1905.
Bestion, Le suc ovarien. Effets physiol. et thèrap. Thèse, Bordeaux 1898.
Biagi, L' azione del principio attivo della medollare della capsule surrenale sulla fibra muscolare liscia dell' utero. Rassegna di Ostetr. e Ginec., 1905; Ref. B. C., IV, p. 762.
Biasotti A., Dell' influenza dell' estratto di ghiandiole surrenali sull' acceleramento dell'ossificazion dello scheletro. Soc. ital. di ostetr. e ginec., 1908; Pathologica, 1908.
Biberfeld J., Beitrag zur Lehre von der Diurese. XIII. Über die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsekretion. P. A., 119, p. 341, 1907.
— Pharmakologische Eigenschaften eines synthetisch dargestellten Suprarenins und einiger seiner Derivate. M. K., 1906; Pharmac. Journ., 1908.
— Über Dosierung des in den Wirbelkanal gespritzten Suprarenins. D. m. W. 1907.
Bieck P., Beiträge zur Kenntnis der Nierengeschwülste. Inaug. Diss., Marburg 1886.
Biedl A., Über die Centra der Splanchnici. W. k. W., p. 915, 1895.
— Vorl. Mitt. über die physiol. Wirkung des Nebennierenextraktes. W. k. W., p. 157, 1896.
— Action de l'extrait de capsules surrénales sur la pression sanguine. S. m., 1896.
— Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. Die Innervation der Nebennieren. P. A., 67, 1897.
— Schilddrüse und Jodothyrin. Hypophysisexstirpation. W. k. W., p. 195, 1897.
— Über eine neue Form des experimentellen Diabetes. C. P., 12, p. 624, 1898.
— Zur Schilddrüsenfrage. W. k. W., p. 1278, 1901.
— Theoretisches über das Wesen und die Behandlung des Fiebers. W. m. W., 1902.
— Innere Sekretion. Vorlesungen 1902. Wien 1903. Wiener Klinik, 29, 1903.
— Diskussion zum Vortrage Erdheims. W. k. W., 26, 1906.
— Diskussion zum Vortrage Foges. W. k. W., S. 615, 1907.
— Diskussionsbemerkung (zu Moskowicz). W. k. W., p. 304, 1908.
— Diskussionsbemerkung (zu v. Haberer und Stoerk). W. k. W., p. 306, 1908.

Biedl A., Die geschichtliche Entwicklung der Kenntnisse über die Nebenniere bis Addison (1855). Janus. Arch. int. pour l'hist. et la Géogr. médic. 15. Jg., 1910.
— Über die Lipoide der Nebennieren. (Erscheint demnächst.)
Biedl und Braun, Zur Pathogenese der experim. Arteriosklerose. W. k. W'. 1909.
— Das Bild der Kompressionsarteriosklerose. (Erscheint demnächst in S. W. A.)
Biedl und Decastello v., Über Änderungen des Blutbildes nach Unterbrechung des Lymphzuflusses. P. A., 86, 1901.
Biedl und Königstein R., Über das Mammahormon. (Erscheint demnächst.)
Biedl und Kraus R., Experimentelle Studien über Anaphylaxie. W. k. W., 1908 u. 1909.
— — Wirkung intravenös injizierten Peptons beim Meerschweinchen. C. P. 24, 1910.
Biedl und Offer Th. R., Über Beziehungen der Ductuslymphe zum Zuckerhaushalt. Hemmung von Adrenalinwirkung durch die Lymphe. W. k. W., 1907.
Biedl und Reiner M., Studien über Hirnzirkulation und Ödem. I. Mitt. Über das Vagusphänomen bei hohem Blutdruck. P. A., 73, 1898, II. Mitt. Die Innervation der Hirngefäße. P. A., 79, 1899.
— — Offener Brief an den Herausgeber (gegen v. Cyon). P. A., 83, 1900.
Biedl und Rothberger J., Die Volhardsche Methode der künstl. Atmung. C. P., 23, 1909.
Biedl und Wiesel J., Über die funktionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathikus (Zuckerkandl) und der chromaffinen Zellgruppen. P. A., 91, 1902.
Biedl und Winterberg H., Die Ammoniak entgiftende Funktion der Leber. P. A., 88, 1901.
Bieglio A., Il ricambio organico nella sindrome miotonica. Il Policl. 14, Nr. 8.
Biehler R., Ein eigentümlicher Fall von Morbus Addisonii. Diss., Rudolfstadt, 1892.
Bierring und Albert, Secondary manifestations of hypernephromata. A. M. A., 1904.
Bierry, Sérum nephrotoxique., C. r. A., Mai 1901.
— Recherches sur les nephrotoxines. C. r. S. B., 4. Apr. 1903.
Bierry H. et Gatin-Gruzewska, L'Adrénaline produit-elle la glycosurie par son action sur le pancréas? C. r. S. B., 58, p. 904.
— Action physiologique de l'adrénaline pure. Ibid., p. 902.
— Effets de l'injection de l'adrénaline sur les animaux décapsulés. Ibid., p. 203, 1904.
Bierry et Lalon, Variations du sucre du sang et du liquide céphalorachidien. Ibid., p. 253, 1904.
Bierry H. et Malloizel J., Hyperglycémie après décapsulation effets de l'injection d'adrénaline sur les animaux décapsulés. Ibid., 65, p. 232, 1908.
Bierry et Terraine, Sur l'amylase et la maltan de sur pancréatique de sécrétine. Ibid., 57, II, p. 257, 1905.
Biesing K., Über d. Nebennieren u. d. Sympathicus bei Anencephalen. Diss., Bonn 1886.
Bigart et Bernard, Sérum surrénotoxique. C. r. S. B., 1901.
Biland, Über die durch Nebennierenpräparate gesetzten Gefäß- und Organveränderungen. D. A. k. M., 87, p. 413, 1906.
Bilharz A., Die Genitalorgane schwarzer Eunuchen. Z. w. Z., X, p. 281, 1860.
Bing R., Nebenschilddrüsen und spontane Tetanieformen. M. K., p. 677, 1908.
Bingel A. und Strauss E., Über die blutdrucksteigernde Substanz der Niere. D. A. k. M., 96, p. 476, 1909.
Biondi, Beitr. zur Struktur und Funktion der Schilddrüse. B. k. W., 1888.
— Contribution à l'étude de la glande Thyréoïde. p. 475. A. i. B., 17, 1892.
Bircher H., Das Myxödem und die kretinische Degeneration. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 357, 1890.
— Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus. Basel 1883.
— Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. L. O., 1, 1896.
— Zur Implantation von Schilddrüsengewebe bei Kretinen. Z. Ch., 98, H. 1.
Bircher E., Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration. Berlin 1908.
— Experimenteller Beitrag zum Kropfherz. M. K., Nr. 10, 1910.
Birnbaum, Ovarium und innere Sekretion, Sammelreferat. Z. a. P., 8, 1908.
Birnbaum und Osten A., Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes während der Menstruation. A. G., 81, 1906.

Bischoff Th., Beweis der von der Begattung unabhängigen periodischen Reifung und Loslösung der Eier etc. Gießen 1844.
Bittorf A., Die Pathologie der Nebennieren und der Morbus Addisonii. Jena 1908.
— Adrenalinämie bei Nephritis? Die Loewische Reaktion. C. i. M., p. 33, 1909.
Bizzozero et Vassale, Sur le tissu des glandes excrétantes. A. i. B., 9, 1887.
Blackburn W., Primary sarcoma of the adrenal gland. A. J. m. s., August 1906.
Blackburn J., Hypernephroma. A histological study of three cases of hypernephroma of the kidney and one of the papilliferous adenoma. New York med. Journ., Nr. 7, 1907.
Blair Bell., The pituitary body and the therapeutic value of the infundibular extract in shok, uterine atony and intestinal paresis. Ibid., p. 1609, 1909.
Blanchard, Note sur l'histoire de la découverte de la capsule surrénale. C. r. S. B., 1882.
Blanchetière et Chevalier, Sur la recherche de la choline dans la pancréas et la thyroïde. C. r. S. B., 67, p. 277, 1909.
Blanck, Exp. Beitr. z. Pathogenese d. Nierenwassersucht. Z. k. M., 60, p. 472, 1906.
Bleibtreu, Fall v. Akromegalie (Zerstörung der Hypoph. durch Blutung). M. m. W., 1905.
Bleibtreu L., Über Beziehungen von Fettgewebsnekrosen und Arteriosklerose zum Diabetes mellitus. P. A., 124, 1908 u. B. k. W., 1908.
Bloch I., Einfluß von Jod, Thyrojodin und Thyroiden auf den Stoffwechsel. Würzburg 1896.
Blum F., Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. B. k. W., 1898.
— Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. V. A., 158, 1899.
— Zur Chemie u. Phys. d. Jodsubst. in d. Schilddrüse. P. A., 77, 1899.
— Neue experimentell gefundene Wege zur Erkenntnis und Behandlung von Krankheiten, die durch Autointoxikationen bedingt sind. V. A., 162, p. 375, 1900.
— Über Nierenveränderungen bei Ausfall der Schilddrüsentätigkeit. V. A., 166, 1901.
— Über Nebennierendiabetes. D. A. k. M., 71, 1901.
— Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes. P. A., 90, p. 617, 1902.
— Gefäßdrüsen und Gesamtorganismus. P. A., 105, p. 625.
— Neues u. Altes z. Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. V., 23, C. M., 1906.
Blumenthal F., Über zuckerabspaltende Körper im Organismus. B. k. W., 1897.
— Über das glykolytische Ferment. D. m. W., 1903.
— Über Organsafttherapie bei Diabetes mellitus. Z. f. diät. u. phys. Ther., 1, 1898.
— Über die nichtdiabetischen Glykosurien. Halle 1909.
— Glykolyse. Eulenburgs Realenzykl., 5, 1909.
Blumreich L. und Jacoby M., Exp. Unters. über die Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Nebendrüsen für den Organismus. B. k. W., 1896; P. A., 64, 1896.
Boas K., Zur Methodik des Adrenalinnachweises. C. P., 22, p. 825, 20. März 1909.
— Über den Wert der Sublimatreaktion des Adrenalins. Ibid., 23, p. 252, 1909.
Bock und Hoffmann, Über eine neue Entstehungsweise der Melliturie, Durchspülungsglykosurie. A. P., p. 550, 1871.
Böhm B., Fortgesetzte Unters. über die Permeabilität der Gefäßwände. B. Z., 16, 1909.
Boehm R., Über d. Wirkung d. Barytsalze. A. P. P., 3, p. 216, 1875.
— Über d. Vorkommen u. d. Wirkung d. Cholins. A. P. P., 19, p. 87, 1885.
Boeninger M., Beitrag zur Frage des Nierendiabetes. D. m. W., 1908.
Boerma, Zur therapeut. Verwendung des Antithyreoidin. Ärztl. Rundsch., 1905.
Boese und Lorenz, Kropf, Kropfoperationen und Tetanie. W. k. W., 1909.
Böttcher B., Eine neue Synthese des Suprarenins und verwandten Verbindungen. Chem. Ber., 42, p. 253, Jan. 1904.
Bogomolez A., Zur Frage über die Veränderungen der Nebennieren bei experimenteller Diphtherie. Zieglers Beitr., 38, p. 510, 1905.
— Zur Physiologie der Nebennieren. Folia Serol., III., 1909.
Boguljuboff W. L., Zur Chirurgie der Nebennierengeschwülste. A. k. Ch., 80, 1906.
Boinet, Résultats éloign. de soixante-quinze ablations de deux capsules surrénales. C. r. S. B., 47, p. 162, 1895.
— Résistance à la fatigue chez les rats décapsulés. Ibid., p. 273, 1895.
— Nouvelles recherches sur la résistance à la fatigue de rats décapsulés. P. 325.
— Ablations des capsules vraies et accessoires chez le rat d'égout. Ibid., p. 498.

Boinet, Action comparée de la fatigue et de la décapsulation sur la toxicité des extraits musculaires du rat. Ibid., p. 646, 1895.
— Maladie d'Addison expérimentale chez le rat d'égout. Ibid., 48, p. 164, 1896.
— Action antitoxique des capsules surrénales sur la neurine. Ibid., p. 364, 1896.
— Nouveaux cas de la maladie d'Addison expérimentale. Ibid., 49, p. 439 und 473, 1897.
— Diminution de résistance des rats décapsulés à l'action toxique de divers. subst. p. 466.
— Rech. expérim. sur les fonctions des caps. surrén. Ibid., 51, p. 671, 1899.
— Troubles nerveux et tremblements observés, chez un Addisonien, à la suite de trop fréquentes injections de capsules surrénales de veau. Ibid., 51, p. 891, 1899.
— Recherches expérimentales sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Revue de méd., p. 136—143, 17 févr. 1897.
— Dangers de l'adrénaline dans certains cas de maladie bronzé d'Addison. C. r. S. B., 55, p. 1471 und 1474, 1903.
— La mort dans maladie bronzée d'Addison. Arch. gén. de méd. I, 1903.
— De l'Addisonisme. Ibid., II, 1904.
Bolau H., Glandula thyrcoudea u. Gl. thymus bei d. Amphibien. Zool. Jahrb., 12, 1899.
Boldt, Glykosurie nach Kropfschwund. D. m. W., 1904.
de Bonis, Action des extraits d'Hypophyse sur la pression artérielle et sur le cœur normal ou en état de dégénerescence graisseuse et de la nature du principe actif de l'hypophyse. A. i. Ph., 7, p. 211, 1908.
de Bonis W. und Susanna V., Über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. C. P., 23, p. 169, 1909.
Bonnamour S., Recherches histologiques sur la sécrétion des capsules surrénales. C. r. assoc. anat., Montpellier 1902.
— Etude histologique des phénomènes de sécrétion de la capsule surrénale chez les mammifères. Thèse de Lyon 1905.
Bonnamour S. et Pinatelle, Note sur l'organe parasympathique de Zuckerkandl. Bibliogr. anat., T. XI, p. 127—136, 1902.
Bonnamour S. et Policard, Sur la graisse de la capsule surrénale de la grenouille. C. r. S. B., 55, p. 471, 1903.
Bonnamour et Thevenot, Variations de résistance des lapins à l'adrénaline. C. r. S. B., 66, p. 509, 1909.
— Toxine diphtérique et adrénaline dans la production de l'athérome expérimental. Ibid., p. 66, p. 387, 1909.
Bonnet R., Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Berlin 1907.
Borchardt L., Experimentelles über den Diabetes bei der Akromegalie. Ref. D. m. W., 34, S. 946, 1908.
— Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Z. k. M., 66, p. 332, 1908.
— Diskussion zum Vortrage Hochenegg. Congr. d. G. Chirurg., 1908.
— Funktion und funktionelle Erkrankungen der Hypophyse. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh., III, p. 288, 1909.
Born G., Über die Derivate der embryonalen Schlundbögen und Schlundspalten bei Säugetieren. A. m. A., 22, 1882.
Borrmann B., Ein Fall von Morbus Addisonii zufolge entzündlich-hyperplastischer Wucherung der Nebennieren auf traumatischer Grundlage. D. A. k. M., 86, 1906.
Boruttau H., Erfahrungen über die Nebennieren. P. A., 78, 1899.
— Über den jetzigen Stand unserer Kenntnisse von den Funktionen der Blutgefäßdrüsen. D. m. W., 1899.
— Zur Entstehung des Adrenalins im Tierkörper. C. P., 21, 1907.
— Innere Sekretion. Nagels Handb. der Physiologie., II, 1907.
Bossi L. M., Die Nebennieren und die Osteomalacie. A. G., 83, p. 505, 1907.
— Nebennieren und Osteomalacie. C. G., p. 69, 172, 1907.
— L' influenza delle capsule surren. sull' ossificazione d. scheletro. Gin. mod., 1908.
— The Influence of the Suprarenal glands on the Bone Skeleton in Relation to Osteomalacia and Richets. Brit. med. Journ., 1908.

Boteano E. R., Contr. la physiol. glandei pituitare la brosca. Thèse. Bucarest 1906. Zit. n. Paulesco.
Bottazzi F., Azione dell'adrenalina sul tessuto muscolare liscio esofageo di Bufo vulgaris. Atti della R. Accad. med. di Genova, XVIII; C. P., 19, p. 100, 1904.
— Sur quelques altérations de globules rouges du sang à la suite de la thyroïdectomie. A. i. B., 23, 1895.
Bottazzi e Costanzi, Nuove recerche sull' azione dell' Adrenalina (Clin.) e della Paraganglina (Vassale) sui muscoli lisci. Il Tom., 1905; Ref. C. P., 20, p. 279, 1905.
Bottazzi, D'Errico und Jappelli, Wirkung des Adrenalins auf die Speichel- und Harnabsonderung. B. Z., VII, p. 431, 1908.
Bottazzi F. et Torretta A., Azione dell' adrenalina sulla muscolatura longitudinale dell' esofago di Bufo vulg. A. d. F., I, p. 325—331, 1904.
Bouchard Ch., Involution sènile. Traité de path. gén. 1900.
Bouchard et Claude, Recherches expérimentales sur l'adrénaline. C. r. A., p. 928, 1902.
Bouchardat, Monographie sur le diabète. Paris 1875.
Bouchart, Infiltration de la cornée et mydriase persistante attribuables à l' adrénaline. La clin. opht., 1904. — Accidents attribuables à l'adrénaline. Rev. d'opht., 1905.
Bouché F., Gegenseitige Beeinflussung von Adrenalin und Verdauungsstörungen. Diss., Freiburg 1909.
Bouin, Les deux glandes à sécrétion interne de l'ovaire, la glande interstitielle et le corps jaune. Rev. méd. de l'Est., 1902.
— L'infantilisme et la glande interstitielle du testicule. C. r. A., jan. 1904.
Bouin P. et Ancel P., Sur les cellules interstitielles du testicule des mammifères et leur signification. C. r. S. B., 14 nov. 1903.
— Sur la signification de la glande interstitielle du testicule embryonnaire. C. r. S. B., 19 déc. 1903.
— La glande interstitielle chez les vieillards, les animaux âgés et des infantiles expérimentaux. Ibid., 13 févr. 1904.
— Recherches sur les cellules interstitielles du testicule chez les mammifères. Arch. de Zool. exp. et gén., vol I, 1903.
— Sur les variations dans le développement du tractus génital chez les animaux cryptorchides et leur cause. Bibl. anat., t. XIII, fasc. 2, 1904.
— Sur l'hypertrophie compensatrice de la glande interstitielle du testicule. Réponse à M. G. Loisel. C. r. S. B., 56, II, p. 97, 1904.
— Sur le déterminisme des caractères sexuels secondaires et de l'instinct sexuel. Ibid., 56, II, p. 335, 1904.
— La glande interstitielle à seul, dans le testicule, une action générale sur l'organisme. Démonstration expérimentale. C. r. A., janv. 1904.
— Recherches sur la signification physiologique de la glande interstitielle du testicule chez les mammifères. J. d. P. P., VI, 1904.
— La glande interstitielle du testicule et la défense de l'organisme. Hypertrophie ou Atrophie partielle de la glande interst. au cours de certaines maladies chez l'homme. C. r. S. B., 57, I, p. 553, 1905.
— Hypertrophie ou atrophie partielle de la glande interst. dans certains conditions expérimentales. Ibid., p. 554.
— A propos du trophospongium et des canules du suc. Ibid., 57, II, p. 221, 1905.
— Différenciation d'une membrane propre d'origine épithéliale. C. r. S. B., 65, 1908.
— Sur le follicule de de Graaf mur et la formation du corps jaune chez la chienne. Ibid., p. 314.
— Sur les homologies et la signification des glandes a sécrétion interne de l'ovaire. Ibid., 67, p. 464 u. 497, 1909.
Bouin P., Ancel P. et Villemin, Sur la physiologie du corps jaune de l'ovaire. Recherches faites a l'aide des rayons X. C. r. S. B., 58, II, p. 417, 1906.
— Glande interstitielle de l'ovaire et rayons X. Ibid., p. 337, 1907.
Boullenger, De l'action de la glande thyroïde sur la croissance. Thèse de Paris, 1896.
Boulud et Fayol, Sur le dosage colorimétrique d'adrénaline. C. r. S. B., 55, p. 358, 1903.

Bourneville, Comparaisons entre les enfants norm. et anormaux au p. d. vue d. l. persistance ou l'absence du thyrnus. Progr. méd., 1900.
— Idiotie myxœdémateuse ou myxœdème infantile. Traité de méd. de Brouarde et Gilbert, IX, 1902. (Zusammenfassend.)
Boveri P., Über die Wirkung des Jods auf. das durch Adrenalin erzeugte Atherom der Aorta. D. m. W., 1906.
— Artériosclérose expérimentale chez le surge. C. r. S. B., 65, p. 597, 12 déc. 1908.
Boyce and Beadles, Enlargement of the hypophysis cerebri in myxoedema etc. J. o. P. B., oct. 1892 u. febr. 1893.
Boy-Tessier, L'adrénaline dans l'hypotension cardio-vasculaire. C. r. S. B., 57, I, p. 880, 1905.
— Durée de l'action de l'adrénaline. Ibid., p. 1097.
Bozzi, Unters. über die Schilddrüse etc. Zieglers Beitr., 18, 1895.
Bozzoto, Rapport sur l'opothérapie. Congr. méd. de Turin, 1898.
Bra M., La méthode Brown-Séquard, Traité d'histothérapie. Paris 1895.
Bracci C., Timo e ricambio del calcio. Rivist. di Clinica pediatrica, 3, p. 572, 1905.
— L'échange du calcium et le calcium des os dans la Thyroïdectomie expérimentale. Gaz. des malad. infant. et d'obstétrique, sept. 1905.
Bradford R. J., The results following partial nephrectomy and the influence of the kidney on metabolisme. J. o. P., 23, p. 414, 1899.
v. Bramann, Über Schilddrüsenimplantation bei Myxödem u. Kretinismus. D. m. W. 1909.
Bramwell Byrom, Acromegaly in an Giantess. Brit. Med. Journ., p. 21, 1894.
— A case of tetania treated by thyroid extract. Ibid., 1895, 1196.
— Two clinical lectures en Addison's disease. Ibid., January 1897.
— Anaemia and some diseases of blood forming organe and ductless glands. Edinbourgh 1899.
— A case of Addison's disease in which gread improvement took place under open-air treatment and the administration of suprarenal extract. B. m. J., 28. Oct. 1905.
Branca A., Le testicule chez l'axolotl, en captivité. C. r. S. B., 56, p. 243.
— Cellules interstitielles et spermatogenèse. Ibid., 350.
Brandt Alex., Anatomisches und Allgemeines über die sogenannte Hahnenfedrigkeit und über anderweitige Geschlechtsanomalien bei Vögeln. Z. w. Z., 48, p. 101, 1889.
— Über den Zusammenhang der Glandula suprarenalis mit dem Parovarium resp. der Epididymis bei Hühnern. Biolog. Centbl., 9, 1890.
Branham, Tetany following thyreoidectomy etc. Ann. of Surg., Aug. 1903.
Brat H., Zur Wirkung des Chlorbaryums und Barutins. B. k. W., 1905.
Brauer A., Entwickelung der Excretionsorgane der Gymnophoinen. Z. A., 23, 1900.
— Beiträge zur Kenntnis der Entwickelung und Anatomie der Gymnophionen. III. Die Entwickelung der Excretionsorgane. Zool. Jahrb., XVI, p. 1—176, 1902.
Brauer, Beitrag zur Lehre von den anatomischen Veränderungen des Nervensystems bei Morbus Addisonii. D. Z. N. 7, p. 45, 415, 1895.
Brault A., Maladie du Rein et des capsules surrénales. Traité de méd., V. Paris 1893.
Brault A. et Peruchet E., Maladie d'Addison. S. m., 1892.
Braun H., Über den Einfluß der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokalanästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanästhesie. A. k. Ch., 69, p. 541, 1903 u. C. Ch., 1903.
— Cocain und Adrenalin. Berl. Klinik, Heft 187, Jan. 1904.
— Über einige neue örtliche Anästhetica (Stovain, Alypin, Novocain). D. m. W. 1905.
— Die Lokalanästhesie. Leipzig 1905 u. 2. Aufl. 1907.
— Zur Freilegung der zentralen Teile usw. Z. Ch., 87.
Braun L., Zur Frage der Arteriosklerose nach Adrenalinzufuhr. W. k. W., 1905.
— Über Adrenalinarteriosklerose. S. W. A., 116, 1907.
— Zur Pathogenese und Behandlung der Arteriosklerose. M. K., 1908.
Braun M., Das Urogenitalsystem der einheimischen Reptilien, entwicklungsgeschichtlich und anatomisch bearbeitet. Arb. a. d. zool.-zoot. Inst. Würzburg, IV, p. 113, 1878.
— Bau und Entwicklung der Nebennieren bei Reptilien. Ibid., V, p. 1, 1882.
— Über Bau und Entwicklung der Nebennieren bei Reptilien. Z. A., 1879.

Bréard, Contr. à l'étude de myxœdème spontané et son traitement. Thèse, Paris 1899.
Bregmann, Zur Klinik der Akromegalie. D. Z. N., 17.
Bregmann und Steinhaus, Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengegend. V. A. 188, p. 360, 1907.
— Deux cas de tumeurs de l'hypophyse. J. de Neur. de Bruxelles, 1907.
Breisacher L., Unters. über die gland. thyr. A. A., Suppl., p. 509, 1890.
— The Clinical Application of some Thyroidgland experiments. J. A. M. A., 1903.
Bremer, An improved method of diagn. diabetes from a drop of blood. New-York med. Journ., 7. March 1896.
Bréton, La syndrome infantilisme, sa nature dysthyroïdienne. Thèse de Lille, 1901/02.
Breton A., Note sur l'adrénaline. Gâz. des hôp. p. 761, 1903.
Breton et Michaut, Deux cas d'acromégalie. Ibid., p. 142, 1900.
Breuer R., Beitr. zur Ätiologie der Basedowschen Krankheit und des Thyreoidismus. W. k. W., 1900.
Breuer und v. Seiller, Über den Einfluß der Kastration auf den Blutbefund weiblicher Tiere. A. P. P., 50.
Breuss und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen. Wien 1900.
Brian O., Über eine aus Knochenmark bestehende Geschwulst zwischen Niere und Nebenniere. V. A., 186, p. 258, 1906.
Briau, L'innervation du corps thyroïde. Thèse de Lyon, 1897.
— De l'influence d. l. castration test. et ovar. sur le développ. du squelette. Gaz. hebd., 1901.
Brigidi V., Delle capsule suprarenali accessorie. Lo Sperimentale, p. 581, 1882.
Brin, De l'évolution des tumeurs propres à la capsule surrénale. Thèse de Paris, 1892.
Brinckmann, Über Therapie bei M. Basedowii. Inaug.-Diss., München 1905.
Brissaud, De l'infantilisme myxœdémateux. Nouv. Icon. de la Salp., 1897.
— Myxœdème thyroïdien et myxœdème parathyroidien. P. m., 1898.
— Leçons clin. sur les maladies nerveuses. 2e série, p. 440, 1899.
— L'Infantilisme vrai. Nouv. Icon. de la Salp., 1907.
Brissaud et Meige, Gigantisme. Rev. neurol., p. 1101, 1904.
— Type infantil du gigantisme. Nouv. Icon. de la Salp., 1904.
Brodie, An experiment upon the glomerula function of the kidney. C. P., p. 492, 1901.
Brodie and Dixon, Contributions of the physiology of the lungs and some observations on the action of suprarenal extract. J. o. P., 30, p. 476, 1904.
Brooks H. and Kaplan D. M., The effect of prolonged Adrenalin medication on the human circulatory organs with report of case. Med. Rec. New York, p. 708, 1908.
Brotz, Nebennieren und Geschlechtscharakter. A. G., 88, H. 3.
Brown-Séquard, Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. C. r. A., T. XLIII, p. 422, 25. August 1856.
— Recherches expérimentales sur la physiologie des capsules surrénales. Ibid., T. XLIII, p. 542, 8. Sept. 1856; Moniteur des hôpitaux. Paris 1856.
— Recherches expérimentales sur la physiologie et pathologie des capsules surrénales. A. gén. de méd., p. 385—401, 572—598, 1856.
— Nouvelles recherches sur les capsules surrénales. C. r. A., XLV, 9 févr. 1857.
— Nouvelles recherches sur l'importance, des fonctions des capsules surrénales. Ibid., T. XLV, p. 1036, 21. Dez. 1857; Journ. de phys., I, 1858.
— Des effets produits chez l'homme par des injections souscoutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. C. r. S. B., p. 415, 420, 430 u. 451, 1889.
— Expérience démontrant la puissance dynamogenique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animaux. A. d. P., p. 651, 1889.
— Exposé de faits nouveaux à l'égard de l'influence sur les contres nerveux d'un liquide extrait de testicules animaux. A. d. P., p. 201 u. 443, 1890.
— Remarques sur les effets produits sur la femme par des injections souscoutanées d'un liquide retiré d'ovaire d'animaux. Ibid., p. 456 u. 651, 1890.
— Exposé de faites nouveaux montrant la puissance du liquide testiculaire contre l'affaiblissement du certaines maladies et en particulier la tuberculose pulmonaire. Ibid., p. 224, 1891.

Brown-Séquard, Remarques sur la spermine et liquide testiculaire. Ibid., p. 401, 1891.
— Faits montrant l'influence du systeme nerveux sur la nutrition et secretions. Ibid., p. 747, 1891.
— Injections de liquide extrait de la gl. thyroïde dans des cas de myxœdeme. Ibid., p. 178 u. 752, 1892.
— Liquide testiculaire. Ibid., p. 151, 406, 754, 1892.
— Progrès de nos connaiss. à l'égard de liquide testiculaire. Ibid., p. 205, 796, 1893.
— Importance de la secretion interne des reins. Ibid., p. 778, 1893.
— Influence de l'extrait aqueux des capsules surrénales sur des cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes C. r. S. B., p. 410, Mai 1892.
— Influence heureuse de la transfusion du sang normal après l'exstirpation des capsules surrénales chez le cobaye. Ibid., p. 467, 14. Mai 1893.
Brown-Séquard et d'Arsonval, Recherches sur les extraits liquides retirés des glandes et d'autres parties de l'organisme. A. d. P., p. 491, 1891.
— Injection dans le sang des extraits du pancréas du foie, du cerveau. Ibid., 1892.
— Nouvelles remarques sur les injections souscutanées et intraveneuses d'extraits organiques. Ibid., p. 200, 1893.
— Influence physiolog. et therap. du liquide orchitique sur l'organisme. Ibid., p. 539, 1893.
Brown O. H. and Guthrie C. C., The effects of intraveneus injections of bone marrow extract upon blood pressure. A. J. P., 14, p. 328, 1905.
Brown and Joseph, The effects of intraveneus injection of extrait of the bone marrow of swine on the blood pressure in dogs. Ibid., 16, p. 110, 1906.
Brüchanow N., Zur Kenntnis der primären Nebennierengeschwülste. Z. H., 20, 1898.
Bruckner J., Sur l'absence de l'adrénaline dans le sang des chiens thyroïdectomisés. C. r. S. B., 64, p. 1123—24, 1908.
— Sur la sécrétion thyroïdienne. Ibid., 66, p. 481, 1909.
Bruckner J. et Jonnesco V., Snr la résistence globulaire après thyréoïdectomie. Ibid., 64, 1908.
Bruckner J. et Giascu A. A., Disparition de la graisse des capsules surrénales après fistule pancréatique chez le chien. C. r. S. B., 65, p. 697, 1909.
Bruhn J., Ein Fall von Addisonscher Krankheit. Diss., Kiel 1869.
Brugsch Th., Der Einfluß des Pankreassaftes und der Galle auf die Darmverdauung. Z. k. M., 58, p. 518.
Brugsch Th. und Bamberg K., Zur Frage der Azidosis beim Pankreasdiabetes des Hundes. Centb. f. Phys. u. Path. d. Stoffw., 3, 1908.
Brun Vittorio, Azione dell' estratto di ghiandole paratiroidi contro gli effetti di veleni convulsivante. Lo Pediastrio, Nr. 6, 1908.
Brunet L., État mental des acromégaliques. Thèse de Paris, 1899.
Brunn A. v., Ein Beitrag zur Kenntnis des feineren Baues und der Entwicklungsgeschichte der Nebennieren. A. m. A., 8, p. 618—638, 1872.
— Über das Vorkommen organischer Muskelfasern in den Nebennieren. Nachr. d. K. Ges. d. Wiss. Göttingen, p. 421—422, 1873.
— Verdauungsorgane. Ergebnisse der Anat. u. Entw. 4, 1894/5.
Brunner H., Zur Chemie der Lecithine und des Brenzkatechins, Bestandteile der Nebennieren. Schweiz. Woch. f. Chem. u. Pharm., 1892.
Brunner K., Experimenta nova circa Pancreas accedit diatriba di lymphae et pancreatis usu. 1863.
Bruno J., Über Morbus Addisonii. M. m. W., 1902.
Bruns P., Zur Frage der Entkropfungs-Kachexie. Bruns Beitr., 3, 1888.
— Über den gegenwärtigen Stand der Kropfbehandlung. Volkmanns S., Nr. 76, 1884.
— Weitere Erfahrungen und die Kropfbehandlung mit Schilddrüsenfütterung. Beitr. k. Chir., 13, 1895 und 16, 1896.
Bubnow, Beitr. z. Unters. d. chemischen Bestandteile d. Schilddrüse. Z. ph. Ch., 8.
Buchstab, Arbeit der Bauchspeicheldrüse nach Durchschneidung der Splanchnici und Vagi. Diss. St. Petersburg, Ref. B. C., I.
Bucura K. J., Nachweis von chromaffinem Gewebe und wirklichen Ganglienzellen im Ovar. W. k. W., 1907.

Bucura K. J., Über die Nerven in der Nabelschnur und in der Placenta. Z. H., 1907.
— Beiträge zur inneren Funktion des weiblichen Genitales. Z. H., 28, 1907.
— Zur Therapie der klimakterischen Störungen und der Dyspareunie. M. m. W., 1909.
Buday K., Beitr. z. Cystenbildung in suprarenalen Nierengeschwülsten. Ziegl. B., 24, 1898.
Buday und Jancsó, Ein Fall von pathologischem Riesenwuchs. D. A. k. M., 60, 1898.
Bünz R., Über das Vorkommen von Cholesterinestern im Gehirn. Z. ph. Ch., 46, 1905.
Bürger, Stoffwechsel d. gesunden Menschen b. Schilddrüsenfütterung. Diss., Halle 1895.
Bürger und Churchman, Der Plexus coeliacus und mesentericus und ihre Rolle beim Abdominalshock. M. G. M. C., 16, p. 507—549, 1906.
Bukofzer M., Über Adrenalin und seine Wirkung auf die Kapillaren und deren aktive Kontraktilität. Allg. med. Cent. Zeit., 1902.
— Die Reaktion der Nasen- und Kehlkopfschleimhaut auf Nebennierenextrakte (Adrenalin). D. m. W., 1903.
Bulius, Osteomalazie und Eierstock. B. G. G., 1, 1898.
Bulkeley F. S., The serum treatment of exophthalmic goiter. Boston Med. and Surg. Journ., CLVIIII, p. 626, 1907.
Bulloch and Sequeira, On the relations of the suprarenal capsules to the sexual organs. Trans. of the path. Soc., LVI. London 1905.
Bultschenka und Drinkmann, Blutunters. nach Exstirp. d. Schilddrüse. Allg. med. Cent. Z., 1897.
Burani, Caso classico osteomalacia mascuile. Rass. d. scienc. med. Modena, II, 1887.
Burchard O., Acromegalie und Myxœdem. St. Petersb. med. Woch., p. 481, 1901.
Burckhardt G., Über die Leistungen verlagerter Pankreasstücke für die Ausnützung der Nahrung im Darm. A. P. P., 58, p. 251, 1908.
— Ein Beitrag zur Ovarientransplantation (Transplantation von Ovarien in den Hoden bei Kaninchen. Zieglers Beitr., 43, H. 3.
Burckhardt L., Die klinische und pathologisch-anatomische Stellung der malignen Nebennieren-Adenome der Niere. Z. Ch., 55, p. 91, 1900.
Burg, Die Nebenniere und der Morbus Addisonii. Berlin 1863.
Burghard und Blumental, Über die spezifische Behandlung des Morbus Basedowii. Th. G., 1903.
Burnett T. C., On the production of glycosuria by the intravenous injection of seawater made isotonic with the blood. J. B. Ch., IV, p. 57, 1908.
— The inhibiting effect of potassium in sodium chloride glycosurie. J. B. Ch., V, p. 351, 1908.
Burr, A Case of adiposis dolorosa with necropsy. Journ. of nerv. and ment. dis., 1900.
Burr Ch. et Riezmann D., Un cas de tumeur pituitaire sans acromégalie. Ibid., XXVI, 1893.
Burresi, Morbo dell Addison. Lo Sperimentale, 1880.
Burton-Opitz R., Stromuhr für d. Messung der Blutvolumina der Venen. P. A., 121.
— Über die Strömung des Blutes in dem Gebiete der Pfortader. I. Das Stromvolum der Vena mesenterica. P. A., 124, p. 469.
— A method to demonstrate the changes in the vascularity of the submaxillary gland on stimulation of the secretory nerves. J. o. P., 30, p. 133, 1904.
Bury S. and Judson, A case of Addison's disease in a child treated with suprarenal extract without benefit; characteristic lesions found post mortem. Lancet, 1897.
Busch and v. Bergen, Suprarenal Transplantation with preservation of function. A. J. P., 16, p. 144, 1906.
Buschan, Kritik der modernen Theorien über die Pathogenese der Basedowschen Krankheit. W. m. W., Nr. 51, 52, 1894 u. Nr. 1, 1895.
— Die Basedow'sche Krankheit. Wien 1894.
— Die Brown-Sequard'sche Methode (Organsaft-Therapie). Heuser 1895.
— Myxœdem und verwandte Zustände. Leipzig 1896.
— Schilddrüsentherapie. Eulenburg Realenc., 1896.
Busscher, A propos d'opothérapie rénale. La belg. Mèd., Nr. 4, 1904.
Buquet H. und Pachon V., Sur l'action vasoconstrictive de la choline. C. r. S. B., 67, p. 218, 1909.

Buquet H. und Pachon V., Additions d'effets hypotenseurs de choline et d'adrenaline. Ibid., 67, p. 274, 1909.
Bussano G., Contributo alla fisiopatologia della ipofisi. Il Tommasi, Nr. 23, 1908.
Buse O., Über Bau, Entwicklung und Einteilung der Nierengeschwülste. V. A. 157, 1899.
Butler H. O., A practical experience with adrenalin as a cardial and vasomotor stimulant. Lancet, 3. März 1906.

Cacace, Giorn. dell' ass. Napol. dei medici e naturalisti, 1903, zit. nach Morat u. Doyon.
Cacciola S., Un caso di capsula surrenale accessoria aderente al rene. In: Alcune osservazioni anatomiche. Padova 1885.
Cadéac et Guinard, Quelques faits relatifs aux accidents de la thyréoïdectomie. C. r. S. B., p. 468, 1894.
— Remarques sur le rôle du thymus chez les sujets atteints d'une altération du corps thyroïde ou éthyroïdés. Ibid., p. 508, 1894.
— Modific. fonctionelles relevées chez les anim. éthyroïdés. Ibid., p. 509, 1894.
Cafiero, Sulle alteraz. istolog. ind. nei tessuti dai succhi di organi e dai sieri citotoss. Rif. med., Nr. 30 u. 31, 1903.
Cagiati L., Sul rapporto fra le alterazioni delle capsule surrenali ed il morbo d' Addision. Ibid., VI, 92, 1890.
Cagnetto G., Hypophyse et acromégalie. Arch. p. Scienze méd., 31, p. 80, 1907.
— Anatomische Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysentumoren. V. A., 176, 1904.
— Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie. Ibid., 187, 1907.
Caillau Notice sur les glandes surrénales suivie d'un discours prononcé sur le même sujet de Montesquieu en 1718. Ann. clin. d. l. S. d. méd. de Montpellier, 1819.
Calcar R. P. van, Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen für Klinik und Laboratorium, Leipzig 1908.
Calderara A., Mixedema di atrofia della tiroide con ipertrofia della ipofisi. Giorn. R. Acc. med. Torino, vol. 13, fasc. 7—8, 1907.
Callari, Gérodermie, infantilisme, feminisme. Gazz. d. osped., 1901.
Calogero, Nebennierenexstirp. und access. Nebennieren bei der Ratte. Thèse de Paris, 1901; C. r. S. B., 1903.
Calzolari A., Recherches expérim. sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle de testicule. A. i. B., XXX, 1, S. 71.
Camia, Ricerche sulla funzione del timo nella Rana. Riv. di pat. nerv. e ment., I, 3, 1900.
Camis, Sul consumo di idrati di carbonio nel cuore isolato funzion. Z. a. P., 8, 1908.
Campbell A. W., Notes of two cases of dilatation of the central cavity or ventricle of the pinealgland. Transact. of the path. society of London 50, p. 14, 1898.
Camus L., Action de l'adrénaline sur l'écoulment de la lymphe. C. r. S. B., 56, 1905.
— Greffes parathyroïdiennes chez l'animal normal et chez l'animal partiellement éthyroïdé. Ibid., p. 439, 1905.
— La sécrétine de l'intestin du fœtus. Ibid., 61, p. 59, 1906.
Camus et Langlois, Sécrétion surrénale et pression sanguine. Ibid., 52, p. 210, 1900.
Canalis P., Contribution à l'étude du développement et de la pathologie des capsules surrénales. I. M., 4, p. 312—334, 1887.
— Contributo allo studio dello sviluppo e della patologia delle capsule soprarenali. Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino, XXII, 8 Maggio 1887.
Cannizaro, Über die Funktion der Schilddrüse. D. m. W., 1892.
Cantani, Trattato delle malattie del ricambio. Il Diabete, Napoli 1875. Deutsch von S. Hahn, Berlin 1880.
Canter Ch., Contr. à l'étude des fonctions de la gl. thyroïde. Merc. méd., 1895.
Canturi A., Sul gozzo esoftalmico. Gazz. Osped. e Clin., Nr. 62, 1908.
Capelle, Ein neuer Beitrag zur Basedowthymus. M. m. W., 1908.
— Die Beziehungen der Thymus zum Morbus Basedowii. Beitr. kl. Chir., 58.
Capobianco F., La pneumonite da tiroidectomia e quella da recisione del vago nei conigli. Rif. med., p. 166, 1892.

Capobianco F., Sulle fine alterazioni dei centri nervosi e delle radici spinali dopo la tiroidectomia. Rif. med., 1892; A. i. B., 18, p. 306, 1893.
— La tiroidectomia nei mammiferi. Congr. med. int. Roma 1894; Rif. med., 1895.
— Ricerche microsc. e sperim. su gli effetti della tiroidectomia. I. M., 11, 1894.
— Sur les effets de la thyroïdectomic chez les animaux. A. i. B., 22, 1895.
— Reperto rarissimo e presenza di fibre muscolare striate nelle glandola tiroide. Rif. med., Ann. IX, Vol. I, Nr. 73; Boll. di soc. di naturalisti in Napoli.
— Dell' azione di alcuni estratti organici sul lavoro muscolare. Atti della R. Acc. d. Sc. Fis. e Matem. Napoli, 11 giugno 1904.
Capobianco F. e Mazziotti L., Su gli effetti della Paratiroidectomia. Giorn. intern. delle sc. med., 1897 und A. i. B., 31, 1899.
Capolonigo, Sulla penetrazione per diffusione dell' adrenalina nella camera anteriore. XVII. Ophthalmologenkongreß. Annalen der Ophthalmologie, 1905/6; Bph. C., II, p. 119.
Capparelli, Zur Frage des experimentellen Pankreasdiabetes. Biol. Cbl., 495, 1893.
Carbone T., Das Neurin und die Nebennieren. Congr. int. med., Rom 1894; C. a. P., 5, 1894.
— Esperience sull' estirpazione della ghiandola timo. Giorn. della real. Accad. di Torino, IX, 7, 1897.
Carle A., Über die Exstirpation der Schilddrüse. C. P., p. 213, 1888.
Carles J. et Michel, Du pouvoir néphrotoxique de la macération rénale administré par ingestion. C. r. S. B., 58, p. 276, 1905.
Carlier, Note on the structure of the suprarenal body. An. An., 8, 1893.
Carmichael and Marshall, The correlation of the ovarian and uterine functions. Brit. med. journ., 1907.
— Compensatory Hypertrophy in the ovary. J. o. P., 36, 1908.
Carnot, Diabète après injection de culture bactérique dans le conduit pancréatique. C. r. S. B., 1894.
Carnot et Amet, De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète. C. r. S. B. 57, II, p. 359, 1905.
Carnot et Delion, Parathyroidie tuberculeuse, Ibid., 57, II, p. 321, 1905.
Carnot et Gilbert, Action d'extrait hepatique sur la glycosurie exp. Ibid., 1896.
Carnot et Josserand, Sur la valeur hémostatique de l'adrénaline. Ibid., 54, p. 1346.
— Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les vois de pénétration. Ibid., 54, p. 1472, 1903.
— Influence du travail musculaire sur l'activité de l'adrénaline. Ibid., 55, p. 51, 1903.
Caro, Schilddrüsensekretionen und Schwangerschaft in ihren Beziehungen zu Tetanie und Nephritis. M. G. M. C., 17, 1903.
— Wechselwirkung der Organe mit innerer Sekretion. M. K., 1910.
Carpenter Mac Carty, Fall v. malignem Hypernephrom bei einem Kinde. B. k. W., 1905.
Carracido R. J., Un dato quimico para la explicación de la glucosuría pancreática. Revista ibero-americ. de ciencias médicas, T. XI, p. 294. Madr. 1904.
Carraro A., Studio comparativo sugli effetti delle inizioni di estratto d'ipofisi e di ghiandola surrenale. Arch. sc. med. Torino, 32, p. 42—80, 1908 u. A. i. B. 32.
Carraro und Kuschnitzky, Regeneration der Nebenniere. B. k. W., 1909.
Carrel A. et Guthrie C. C., Exstirpation et Replantation de la glande thyroïde avec reversion de la circulation. C. r. S. B., 57, II, p. 413, 1905.
Carrière G., Structure et fonetions du corps pituitaire. Arch. clin d. Bordeaux, 1893.
Carrière N., Des dangers de la médication thyroïdienne. Nord. med., 1901.
Carrière G. et Deléarde A., Sur un cas d'épithélioma atypique symétrique des capsules surrénales. A. m. e., 12, 1900.
Carrière et Vanverts, Etude expérim. sur l'action de la thyroïdine dans la consolidation des fractures. C. r. S. B., p. 535, 1900.
Caselli A., Studii anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della glandola pituitaria. Reggio Emilia 1900.
— Influence de la fonction de l'hypophyse sur le développement de l'organisme. Riv. sper. di fren., 37, 1900.
— Hypophyse et glycosurie. Ibid., 38, 1900.

Caselli A., Sui rapporti funzionali della glandola pituitaria coll'apparreggio tiroparatiroideo. Ibid., p. 468, 1900.
Casper M., Stoffwechselregulierungsorgane bei Tieren. L. O., I, p. 522, 1896.
Castaigne J., De l'élimination du pigment noir dans la maladie bronzée, Bull. de la Soc. anat., XI, 13, p. 510, juin-juillet 1897.
Casteigne J. et Rathery F., Ligature unilatériale de l'artère rénale. C. r. S. B., 1901.
— Sur les néphrotoxines. Ibid., 17. Mai 1902.
— Toxicité de la subst. rénale et néphrotoxines. P. m., 13. Aug. 1903.
— Action exercée in vitro sur l'épithel. rénal par les sérum. A. m. e., 1903.
— Néphrites primit. unilat. et lésions conséc. de l'autre rein., Ibid., 14, 1902.
du Castel J., Thyroïde et formule leucocytaire. C. r. S. B., 65, p. 443—444, 1908.
Castiglioni G., Un nouveau cas d'acromégalie amélioré par l'opothérapie hypophysaire. Gaz. med. Italiana, 23. März 1905.
Caton and Paul, Notes of a case of acromegaly etc. Brit. med. Journ., 1893.
Caussade G., Consid. sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Union méd., 1895.
— Sur les effets de l'injection souscoutanée d'extracts de capsules surrénales chez les animaux. C. r. S. B., 18 janvier 1896.
Caussade et Lanlery C., Sarcome de la glande pituitaire sans acromégalie. A. m. e., 1909.
Cavazzani E., Le funzioni del pancreas ed i loro rapporti colla patogenesi del diabete. 1892, Venezia.
— Zur Physiologie des Duodenums. C. P., p. 370, 1908.
— I nuovi dibattiti sul diabete pancreatico. Arch. di Farmacol., VII, 1908.
— Il latte atiroideo nella cura del gozzo esoftalmico. Riv. crit. di clin. med., IX, 1908.
Cecca R., Ovar und Nebenniere. Soc. méd. chirurg. de Boulogne, mars 1904.
Cecca R. e Zappi F., Le ghiandole a secrezione interna dal punto di vista chirurgico. Boll. d. scienze med. di Bologna, Serie VIII, Vol. IV, H. 3.
Cecil R. L., A study of the pathological anatomy of the pancreas, in ninty cases of diabetes mellitus. J. e. M., XI, p. 200, März 1909.
Ceconi A. e Micheli, Intorno alla questione delle nefrolisine. Il. Morgagni, Nr. 4, 1904.
Ceconi A. e Robechi P., Cytotoxina ovarica. Rif. med., III, Nr. 65, 66, 1902.
Ceni e Besta, Proprietà terapeutiche specifiche del siero di sangue di animali immunizzati con siero di animali stiroparatiroidiati. Riv. Sper. di Freniatria, 1903.
Centanni E., La citoprecipitina e il suo valore diagnostica. Rif. med., 1901, 1902.
— Neurotoxin. Rif. med., 1900; C. f. B., p. 988, 1901.
— Über die Autozytopräzipitine. Ibid., p. 91, 239, 362, 1903.
— Über Autozytopräzipitine. 2. Abteilung. Ibid., H. 5 und 6, 1907.
— Sugli edemi nefritici. Pathologica, Nr. 1, 1908.
Cerletti, Effets des injections de suc d'hypophyse sur l'accroissement somatique. A. i. B., 47, p. 123, 1907.
Cerletti and Perusini, Journ. of mental Pathology, VII, Nr. 5, 1906.
Certenet de Demay, Traitement des hémorrhoides par l'adrénaline. Journ. de Méd. de Bordeaux, Nr. 20, 1904.
Cervello V., Notices préliminaires sur l'action de la neurine. A. i. B., 5, p. 199, 1884.
— Sur l'action physiologique de la neurine. A. i. B., p. 172, 1886.
Cesa D. e Bianchi, Osservazioni sulla struttura e sulla funzione della cosidetta ghiandola interstiziale dell' ovaia. A. d. F., IV, H. 6.
Cesari L., La choline dans le liquide céphalo-spinal du chien soumis à l'épilepsie expérimentale. C. r. S. B., p. 66, 1907.
Cesaris Demel, Adenocarcinoma del pancreas. Arch. per le Scienze mediche, 1895.
Cestan et Halberstadt, Epithelioma kystique de l'hypophyse. Rev. neurol., p. 1180, 1903.
Cevidalli A., Di alcune reazioni dell' adrenalina. Lo Sperimentale, 62, 1908.
Cevidalli A. e Leoncini F., Ricerche sul comportamento post-mortale del principio attivo delle capsule surrenali. Lo Sperimentale, p. 175, 1909.
— La docimasia surrenale nella diagnosi medico-forense della morte in compendio. Ibid., p. 733, Sett.-Ottobre 1909.
Champneys F. H., A Note en the History of the toxaemia of Pregnancy. Journ. of Obstet. and Gynaec. Aug. 1908.

Champy Ch., Note sur les cellules interstitielles du testicule chez les batraciens anoures. C. r. S. B., 64, p. 893, 1908.
Chandler G., Hypernephroma as a result of traumatisme. N. Y. Med. Journ., 1904.
Chantemesse et Marie, Les glandes parathyroïdiennes de l'homme. Soc. méd. Hôp., 10, p. 202, 1893.
Charpentier A., Ecrans testiculaires ayant pour base l'extrait de glande interstitielle. C. r. soc. biol., 56, p. 828.
Charrin A., Sur les élévations thermiques d'origine cellulaire. A. d. P. 21, p. 683, 1889.
— Les toxines; mécanisme de leur action. Rev. gén. des scienc., p. 24—32, 15 janv. 1895.
— Les fonctions des capsules surrénales en physiologie pathologique. S. m., 1896.
— Les défenses naturelles de l'organisme. Paris 1898.
— Les poisons de l'organisme. 2 Bände, Encycl. scient. Paris.
Charrin et Langlois, Lésiones des caps. surrén. dans l'infection. C. r. S. B., p. 812, 1893.
— Action antitoxique du tissu des capsules surrénales. C. r. S. B., p. 410, 1894.
— Hypertrophie expérimentales des capsules surrénales. C. r. S. B., p. 131, 1896.
— Du rôle ces caps. surrén. dans la resistance à certaines infections. Ibid., 1896.
Charrin et Levaditi, Action d. pancréas sur la toxine diphtérique. Ibid., 51, 1899.
Chassevant et Langlois, Des gaz du sang efférent des capsules surrénales. C. r. S. B., p. 700, juillet 1893.
Chatelain, De la peau bronzée ou maladie d'Addison. Thèse Strassbourg, 1859; Ref. Canst. Jahresb., IV, p. 281, 1861.
Chatin et Guinard, De la sécrétion interne du rein. A. m. e., p. 137, 1900.
Chauffard, Maladies du foie etc. Traité de Méd. Paris, I, III, 1892.
— L'intoxication addisonienne. Sem. méd., p. 74, 1894.
Chauveau et Kaufmann, Le pancréas et les centres nerveux. C. r. A., p. 463, 1893.
— Pathogénie du diabète. Ibid., 226, 1893.
Chénu et Morel, Localisation de l'iode dans les glandules parathyroïdes externes. C. r. S. B., p. 680, 1904.
Chesneau, Tuberculose des capsules surrénales et insuffisance capsulaire. Paris 1900.
Chevalier J., L'adrénaline. Bull. de thérap., p. 856, 15. Juni 1903.
— Sur la préparation et le tirage des produits opothérapiques. Ibid., 1908.
Chevassu, Tumeurs de testicule. Paris 1906.
Chevrel R., Sur l'anatomie du système nerveux grand sympathique des élasmobranches et des poisson osseux. Thèse Paris, Arch. zool. exp. et gén., V, Suppl. p. 1, 1889.
— Recherches anatomiques sur le système nerveux grand sympathique de l'esturgeon. C. r. A., 117, p. 441, 1893; Arch. de zool. exp. et gén. sér., 3, I, II, 1894.
Chiaje S. delle, Über ein Zytotoxin, welches die Fettentartung des Eierstocks hervorruft. C. G., p. 705, 1908.
Chiari H., Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren d. Menschen. Z. H., 5, 1884.
Chiarugi, Di un organo epiteliale etc. Mon. zool. Ital., 9, 1898.
Chidichimo F., Azione dell' adrenalina sui muscoli lisci (utero, stomaco ed intestino). La Ginecol., ibid., 1906; Ref. B. C., V, p. 297.
Chiene G. L., Observations on the use of Eukain-β and Adrenalin as a maeans of inducing localanaesthesia. Scott. med. Journ., September 1904.
Chirié J. L., Les capsules surrénales dans l'éclampsie puerpérale et la néphrite gravidique. C. r. S. B., 64, p. 799, 9. Mai 1908; S. m., 1908.
Choay E., Influence du mode de préparation sur l'activité des extraits opothérapeutiques. Bull. gén. de Thérap., August 1908.
Chrétien H., De la thyroïdectomie. Thèse Paris, 1887.
Christens, Insuffisance parathyroïdienne chez la chèvre. C. r. S. B., 57, p. 337, 1905.
Christomanos, Über die Zahl der roten Blutkörperchen in zwei Fällen von Nebennierenerkrankung. B. k. W., 1899.
Chrobak R., Über Einverleibung von Eierstockgeweben. C. G., 20, 1896.
Chrobak R. und Rosthorn A. v., Die Erkrankungen der weibl. Geschlechtsorgane. Nothnagels spec. Path. u. Ther., Bd. XX., II. Mißbildungen. Wien 1908.
Churton, On the effects of total and of partial destruction of the suprarenal bodies. Lancet, I, p. 245, 1886.

Chvostek F. sen., Suppurative Entzündung der linken Nebenniere. W. m. P., 1880.
Chvostek F. jun., Störungen der Nebennierenfunktion. L. O., 3, 1896.
— Pathologische Anatomie der Nebennieren. Ibid., 9, 2. Abt. 1903.
— Bemerkungen zur Ätiologie der Tetanie. W. k. W., 1905.
— Beiträge zur Lehre von der Tetanie. Ibid., 1907.
— Myasthenia gravis und Epithelkörperchen. Ibid., 1908.
— Die menstruelle Leberhyperämie. Ibid., 1909.
— Diagnose und Therapie der Tetanie. D. m. W., 1909.
Ciaccio C., Sopra i canaliculi di secrezione nelle capsule sopraren. An. An., 22, 1903.
— Sopra una nova specie di cellule nelle capsule surrenali degli anuri. Ibid., 23, 1903.
— Ric. sui processi di secrezione cellul. nelle capsule surrenali. Ibid., 23, 1903.
— Sui caratteri citologici e microchimici delle cellule cromaffini. Ibid., 24, 1903.
— Sui processi secretorii della corteccia surrenale. Ibid., 28, 1906.
— Sur la fine structure et sur les fonctions des capsules surrénales des vertébrés. A. i. B., 43, p. 17, 1905.
— Rapporti istogenetici tra il simpatico e le cellule cromaffini. Arch. ital. di anat., Vol. V, F. 2, p. 256—267, 1906.
— Sur la sécrétion de la couche médullaire de la surrénale. C. r. S. B., 1906.
— Sur la topographie de l'adrénaline. Ibid., p. 333, 334, 1906.
— Sur l'entérokinase. Ibid., p. 676, 1906.
— Über das Vorkommen von Lezithin etc. C. a. P., 20, 1909.
— Contributo alla conoscenza dei lipoidi cellulari. An. An., 35, 1909.
Cianni A., Azione dell' adrenalina nel morbo maculoso di Werlhofi. Rif. med., 1906.
Cimoroni A., Sull' ipertrofia dell' ipofisi cerebrale negli animali stiroidati. Lo Sperim., 61, H. 1, 1907 und A. i. B., 48, H. 13, 1908.
Cioffi E., Contributo alla patologia e terapia dell' uremia. XII. Kongr. int. Med. in Rom, Nov. 1902. Ref. B. C. I, p. 94, 1903.
— Contributo sperimentale alla patogenesi e cura dell' uremia G. i. d. s. med., 1903.
— Sulla pretesa specificite delle nefrolisine. Clin. med. Ital., 43, Nr. 5, 1904.
— Smidollamente delle capsule surrenali in due tempi. Clin. med. ital., H. 6, 1905; Bph. C., I, p. 270; Gazz. d. Osp., anno 26, Nr. 4.
Citron J., Über die durch Suprarenin erzeugten Veränderungen. Z. e. P., 1905.
Ciuffo G., Azione antitossica sull' adrenalina del siero di animali scapsulati. Soc. fra i cultori delle sc. med. e. nat. Cagliari, 18. Juni 1905. Ref. B. C., IV, p. 752.
Civalleri S., Glandula paratirodea dell'uomo. Policlinico, Nr. 3, 1902.
— L'hypophyse pharyngienne de l'homme. Anat. Kongr., Marseille 1908.
Clairmont P., Über ein Hypernephrom-Impfrezidiv in den Bronchiallymphdrüsen. A. k. Ch., 73, 1904.
Claude H., Acromégalie sans gigantisme. L'Encéphale, ann. II, Nr. 3, p. 295—298, mars 1907.
— Syndromes d'hyperfonetionnement des glandes vasculaires sanguines chez les acromégalique. C. r. S. B., 57, II, p. 362, 1905.
Claude et Blanchetière, La choline dans le sang. J. d. P. P., p. 86—101, 1907.
Claude H. et Gougerot H., Sur l'insuffisance simultanée de plusieurs glands à sécrétion — interne (insuffisance pluriglandulaire.) C. r. S. B., p. 785, 1907.
— Les syndromes d'insuffisance pluriglandulaire, leur place en nosographie. Rev. de méd., Nr. 10, p. 861 ff.; Nr. 11, p. 950 ff., 1908.
— Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne (I. mémoire). J. d. P. P., p. 468; II. mémoire, ibid., p. 505, 1908.
Claude H. et Schmiergeld A., De l'état des glandes à sécrétion interne dans l'épilepsie. C. r. S. B., 65, S. 82, 1908.
— L'appareil parathyroïdien dans l'épilepsie (II. note). Ibid., p. 139, 1908.
— Etude de 17 cas d'épilepsie au point de vue de l'état des glandes à sécrétion interne. Ibid., juilliet 1908; Congrès de Dijon, août 1908.
— Les glandes à sécrétion interne dans l'épilepsie (III. note). L'hypophyse, les surrénales, les ovairés. C. r. S. B., 65, p. 196, 1908.
— Les glandes à sécrétion interne chez les épileptiques. L'Encéphale, 1909.

Claude H. et Vincent Cl., Un cas de myasthénie bulbo-spinale se rattachant peut-être à une insuffisance surrénale. Soc. d. Neurologie, 2 juillet 1908.
Claus R. und Embden G., Pankreas und Glykolyse. H. B., VI, p. 214 u. 393.
Claus et v. d. Stricht, Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie. Ann. et Bull. de la soc. de méd. de Gand, 1893.
Cleghorn, The action of animalextracts etc. on the mammalian heart muscle. Amer. Journ. of physiol., 2, p. 273, 1899.
Clemens P., Zum Stoffwechsel bei Morbus Basedowii. Z. k. M., 59, 1906.
Clement, Les capsules surrénales sécrètent-elles de l'acide formique. Lyon méd. Ann., 37, p. 1342—1343, 1905. Ref. V.-H., I, p. 16, 1905.
Clopatt, V.-H. Jahresbericht, II, p. 508, 1900; Finiska Läkaresell Handlungen, 1899.
Clunet J., Accidents cardiaques au cours d'un causes thyroïdien basedowisié. (Réaction parathyroïdienne hypophys. et surrénale.) Arch. des malad. du cœur, p. 232, 1908.
Coats J., An adenoid sarcoma with cartilage originating in the pineal gland. Transact. of the pathol. society of London. XXVIII, p. 44, 1887.
Coe W. S. and Kunkel B. W., The female urogenital organs of the limbless lizard Anniella. An. An., 26, p. 219—222, 1905.
Coenen, Über Nebennierenverpflanzung. A. k. Ch., 81, p. 288, 1906.
Cohn F., Zur Histologie u. Histogenese d. Corp. luteum u. d. interst. Ovarialgewebes. A. m. A., 62, 1903.
— Über das Corpus luteum und den atretischen Follikel des Menschen und deren cystische Derivate. A. G., 87, p. 367, 1909.
Cohnheim O., Die Bedeutung des Dünndarms für die Verdauung. B. C., I, p. 169, 1903.
— Physiologie der Verdauung und Aufsaugung. Nagels Handb. d. Phys., II, p. 516.
— Die Verbrennung d. Kohlehydrate im Organismus und ihre Beeinflussung durch d. Pankreas. Z. ph. Ch., 39, p. 336, 1903.
— Über Kohlehydratverbrennung. II. Mitt. Die aktivierende Subst. d. Pankreas. Ibid., 42, p. 401.
— Über Kohlehydratverbrennung. III. Mitt. Ibid., 43, p. 547.
— Über Glykolyse. IV. Mitt. Ibid., 47, p. 253.
Colasanti G. und Bellati L., Über die Toxizität des Harns bei der Addisonschen Krankheit. M. U., 15, 1895.
— Toxicité urinaire dans la maladie d'Addison. A. i. B., XXII, p. 283, 1895.
Coleman Warren, Tuberculosis of the adrenal bodies unaccomponied by bronzing. New York med. Record, 46, 18, 3. Nov. 1894.
— Adrenal substance in the intestinal hemorrhage of typhoid fever. Med. News, 1902.
Collin, Nervous impulses controlling menstruation and uterine haemorrhage. Am. Gyn. a. Obst., 6, 1895.
Collin et Lucien, Nouveaux documents relatifs à l'évolution pondérale du thymus chez le fœtus et chez l'enfant. C. r. S. B., 57, II, p. 716, 1905.
Collina, Sulla origine della gl. pituitaria. Riv. sper. d. fren., 1898.
— Sulla struttura d. gl. pituitaria. Riv. pat. nerv., 7, 1903.
Collinge W. E. and Vincent Sw., On the so-called suprarenal bodies in Cyclostoma. An. An., 12, p. 232—241, 1896.
— The suprarenal bodies of the fishes. Nat. Sc., Vol. X, Nr. 63, p. 318—322, 1897.
Collini M., Siero citotossico dell'ipofisi. Nuovo Raccloglitore medico, Nr. 11, 1902.
Collmann, Beitr. z. Kenntn. d. Chondrodystrophia foetalis. V. A., 166, 1901.
Colman H., A case of Addison's disease with associated Leucoderma. Lancet, 1900.
Colzi, Sulla estirpazione della tiroide. Lo Sperimentale, 1884.
Comessatti G., Contributo allo studio chimico clinico delle sostanze ipertensive. Gazz. Osped., Nr. 146, 1908.
— Beitrag zur Kenntnis der drucksteigernden Substanzen. M. m. W., 1908.
— Un metodo semplice per il dosamento dell' adrenalina contenuto nelle capsule surrenali del cadavere. Riv. de chim. et Microscop. Clin., IX, Mai 1909.
— Beitr. z. chemischen Nachweis d. Adrenalins im Blutserum. B. k. W., 1909.
— Methode zur Bestimmung des Adrenalins im Nebennierengewebe. D. m. W., 1909.

Comessatti G., Über den Wert der Froschbulbusreaktion und einige Eigenschaften des Adrenalins. A. P. P., 60, p. 233.
— Pankreasextrakt und Adrenalin. Ibid., 60, p. 243, 1909.
Comolli A., Intorno al tessuto di sostegno del corpo surrenale. Monitore zool. Ital., an. XVIII, Nr. 5 und 6, p. 158—161, 1907.
Comte, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. Thèse de Lausanne, 1898. Ziegl. B., 23, 1898.
Conder A. F. R., On Addison's disease, with two cases, and also a case, which presented the symptoms of disease of the suprarenal capsules. Edinbourgh Journ., p. 275, 1905.
Conti A. e Curti O., Potere ipertensivo degli estratti surrenali dell' uomo in alcune forme morbose. Gazz. degli osped. 1906; Bph. C., II, p. 113.
— Effetti fisiologici degli estratti tiroidei ed ipofisari sul circolo. Boll. scienc. med., 1906.
Cooper A., Anatomy of the thymus gland. London 1832.
Coppez H., Sur l'emploi d'adrénaline en thérapeutique oculaire. Journ. méd. Bruxelles, Nr. 51, p. 809, 1902.
Coriat, The production of cholin from lecithin and brain tissues. A. J. P., 1. dec. 1904.
Corning, Über Entwicklungsvorgänge am Kopfe d. Anuren. Morph. Jahrb., 27, 1897.
Corona e Moroni, Contributo allo studio dell' estratto di capsule surrenali. Rif. med., Nr. 37—39, p. 433, 16.—18. Mai 1898.
Coronedi G., Innere Sekretion. Archivio di Fisiologia. Novembre 1904.
— Rapporto fra tiroide e reni. Ricerche comparative interno all' azione dei diuretici e dell' estratto tiroideo sul rene del cane etiroidato. Boll. scienz. Med., 80, p. 121.
— Importanza biologica degli alogeni nella funzione tiroparatiroidea; contributo sperimentale e teorico. VI. Intern. Kongr. f. Physiol. Bruxelles, Sept., B. C., III, 1381.
— Studio intorno alla fisiologia della glandula tireoidea e delle glandole paratiroidi. Estratto degli Studi Sassaresi. Anno V, Ser. II, fasc. 1—2. Sassari 1906—1907.
— L'ablazione completa dell' apparecchio tiro-paratiroideo nei conigli nutriti con grassi alogenati. Atti dell' Accad. med. fis. Fiorent. 1903; Ref. B. C., I, p. 789, 1903.
Coronedi e Luzzatto, L'ammoniaque dans l'urine du chien thyroïdectomisé. A. i. B., 47, 1907.
Coronedi e Marchetti, Mixoedema sperimentale. Riv. ven. di scienze med., 21, 10.
Cosma, Einige Worte über das Adrenalin. Ref. Schmidts Jahrb., 282, p. 250, 1904.
Cosmovici, Sécrétion et excrétion. C. r. S. B., p. 607, 1907.
Costa, Goitre épidémique. Thèse, Lyon 1897.
da Costa C., Cellulas chromaffinas e adrenalina. Polytechnia Lisboa, I, p. 16 u. 137, 1905.
— Notes cytologiques sur les cellules corticales des glandes surrénales. C. R. du XV. Congr. intern. de méd. à Lisbonne, 1906.
— Extr. du Bull. de la Soc. Portug. de la Sc. nat. Séance du 29 oct. 1907. Zit. n. Haberer.
da Costa e Peres C., Glandulas suprarenales e suas homologas. Lisboa, 129 pp., 1905.
de Coulon, Über Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen sowie über Thyreoideareste bei Struma nodosa. V. A., 147, 1896/1897.
Counsell H. E., Case of Addison's disease without pigmentation. Lancet, 3. May 1890.
Couvée H., Die Ursachen des Todes nach doppelseitiger Nephrektomie. Z. k. M., 54.
Couzin P., Accidents aigus de la tuberculose des capsules surrénales. Paris 1899.
Cozzi C., Le alterazioni del fegato nei cani operati di paratiroidectomia totale. Med. Ital., LVIII, Nr. 47.
Cozzolino O., Intorno agli effetti dell' estirpazione del timo. La Pediatria, 1903.
— Deformazioni dello scheletro in seguito all' ablazione del timo. Ibid., p. 620.
— La tetania infantile secondo le recenti vedute etio-patogenetiche. La Liguria Medica, I, H. 15, 1907.
Cramer H., Über die Verwendung des Adrenalins in der Gynäkologie. D. m. W., 1903.
— Transplantation menschlicher Ovarien. M. m. W., 1906.
— Zur Physiologie der Milchsekretion. Ibid., 1909.
— Ovarium und Osteomalazie. M. m. W., 1909.
Cramer W., On protagon, cholin and neurin. J. o. P., 31, Nr. 1, p. 30.
— Note on the action of pituitary extracts upon the enucleated frogs eye. Quarterly Journ. of exp. physiol., 1, p. 189, 1908.

Creighton C. A., Points of resemblance between the suprarenal bodies of the horse and dog and certain occasional structures in the ovary. P. R. S., 26, 1877.
— A theory of the homology of the suprarenals. J. o. A. a. P., 13, 1878.
Crile G. and Dolley D. H., An experimental research into the resuscitation of dogs killed by anesthetics and asphyxia. J. e. M., VIII, p. 713—725, 1906.
Crile, Exp. Res. into the Means of Controlling the blood pressure. J. A. M. A., 1903.
Cristiani H., Sur les glandules thyroïdiennes chez le rat. C. r. S. B., p. 798, 1892.
— Nouvelles recherches sur les organes thyroïdiennes de rongeurs. Ibid., p. 441, 1893.
— Remarques sur l'anatomie et la physiologie des glandes et gandules thyroïdiennes chez le rat. A. d. P., 1893.
— De la thyreoïdectomie chez le rat. Ibid., p. 39, 1893.
— Des glandules thyroïdiennes accessoires chez la souris et la campagnol. Ibid., p. 279.
— Effets de la thyroïdectomie chez les lézards. C. r. S. B., 1894.
— Etude histologique de la greffe thyroïdienne. Ibid., p. 716, 10. November 1894.
— De la greffe thyroïdienne et son evolution histologique. A. d. P., 1895.
— Vascularisation comparée des greffes thyroïdiennes. Rev. méd. de la Suise romande, 1901.
— De l'accroissement des greffes thyroïdiennes. J. d. P. P., III, 1901.
— Transplantation de thyroïdien dans des régions transparentes. C. r. soc. biol., p. 679, 1903.
— Infection streptococcique expérimentale de greffes thyroïdiennes. Ibid., 713.
— Lésions inflammatoires microbiennes de greffes thyr., p. 725.
— Injection de subst. bactér. nécrosante et d'essence de térébenthe dans des greffes thyr. Ibid., p. 726.
— Hypertrophie compensatrice de greffe thyr. Ibid., p. 782.
— Vitalité des tissus séparés de l'organisme. Ibid., 828.
— Reimplantation de greffe thyr. reussies. Ibid., p. 1457.
— De la greffe thyroïdiennes chez les oiseaux. Ibid., 56, I, p. 192, 1904.
— Conservation de tissu thyroïdien vivant dans l'eau salée physiologique. Ibid., p. 191.
— De la greffe thyroïdienne chez les poissons et les amphibies. Ibid., p. 227.
— La greffe thyroïdienne chez l'homme. Sem. méd., p. 81, 1904.
— La guérison du myxœdème par la greffe thyroïdienne. Ibid., 1905.
— Dégénérescence et atrophie expérimentale des greffes thyroïdiennes. C. r. S. B., 57, I, p. 68, 1905.
— Evolution des greffes thyroïdiennes superflues. Ibid., 361.
— De la persistance des greffes des glandes parathyroïdes. Ibid., 57, II, p. 754, 1905.
— Propriétés différentes des tissus thyroïdien et parathyroïdien. Ibid., 57, II, p. 756, 1905.
— Evolution histologique de greffes faites avec du tissu thyroïdien conservé. J. d. P. P., T. 7, p. 261, 1905.
Cristiani H. et A., Recherches sur les capsules surrénales. Ibid., 4, p. 838—847, 1902.
— De la greffe des capsules surrénales. Ibid., 4, p. 922, 979—982, 1902.
— Rôle preponderant de la substance médullaire des capsules surrénales dans la fonction de ces glandes. C. r. S. B., 54, 1902.
— De l'insuffisance fonctionelle des greffes des capsules surrénales. Ibid., 1902.
— Dégénérescence et atrophie expérimentale des greffes thyréoïdiennes par ingestion à dose toxique des pastilles de glande thyroïde. C. r. S. B., 57, II, 1905.
— — Evolution comparée des greffes de jeune tissu thyroïdien transplantation sur des animaux d'âge différ. Ibid. 57, I, 530, 1905.
Cristiani H. et Ferrari E., De la nature des glandules parathyroïdiennes. C. r. S. B., 49, 1897.
Cristiani et Mlle Frigoff, Altération des greffes thyroïdiennes par l'emploi de la „Subcutine" comme anesthésique local. C. r. S. B., 57, p. 689, 1905.
Cristiani und Kumner, Über funktionelle Hypertrophie der überpflanzten Schilddrüsenstückchen beim Menschen. M. m. W., 1906.
Cristiani H. et Ouspensky, Effets de la cocaïnisation locale sur les greffes thyroïdiennes. C. r. S. B., 56, p. 40, 1904.
— Action des solutions de cocaïne sur le tissu thyroïdien vivant. Ibid., p. 42.
Croftan, Über das diastatische Ferment der Nebennieren. P. A., 90, 1902.

Croftan, Notiz über eine chemische Methode, Hypernephrome (Nebennieren-Tumoren) der Niere von anderen Nierengeschwülsten zu unterscheiden. V. A., 169, 1902.
— Concerning sugar forming Ferment in Suprarenal extract, a preliminary Report on Suprarenal glycosuria. American Medicine, 1902.
Croom, Überpflanzung des Ovariums mit nachfolgender Schwangerschaft und Geburt. Wer ist die Mutter des Kindes? Edinburgh. Obst. Soc. Ref. C. G., 1907.
Crovelli, Frühzeitige Entwicklung der Geschlechtsorgane bei einem 18 Monate alten Mädchen. Journ. méd. de Bruxelles, 1890.
Crowe S. J., Cushing H. and Homans J., Effects of hypophyseal transplantation following total hypophysectomy in the canine. Quat. Journ. Exp. physiol., II, p. 389, 1909.
Cuénot L., Les moyens de defénse dans la série animale. Encycl. scient., Paris.
Cullen G. M., The carter literature of the thyroid gland. Edinb. med. Journ., 1891/2, p. 531.
Cummins W. T. and Stout P. S., Experimental arteriosclerosis by adrenalin inoculations and the effect of potassium iodide Univ. of Pennsylvania. Med. Bull., XIX, p. 100—102, Juli 1902; Ref. B. C., V, p. 702.
Cuneo et Lecène, Notes sur les cellules interstitielles dans les testicule ectopique de l'adulte. Rev. de chirurg., T. XXII, 1900.
Curatulo und Tarulli, Einfluß d. Abtragung d. Eierstöcke a. d. Stoffwechsel. C. G., 1895.
— Sulla secrezione interna delle ovaie. Ann. di ostetr. e ginec, 1896.
Curtis F. et Gellé, De la sclérose amorphe dissociante et de la fréquence des formes de transition des îlots de Langerhans dans certaines lésions du pancréas diabétique. C. r. S. B., 57, p. 942, 1905.
— Histogenèse de la sclérose amorphe dissociante du pancréas. Ibid., p. 943.
— De l'importance des formes de transitions acino-insulaires ou insulo-aciniques dans l'interprétation des lésions du pancréas diabétique. Ibid., p. 966.
Cushing H., The Hypophysis cerebri. Clinical aspects of Hyperpituitarism and of Hypopituitarism. J. A. M. A., 53, p. 249—255, July 24, 1909.
— Sexual infantilism with optic atrophy in cases of tumors affecting the hypophysis cerebri. J. of nerv. and mental diseases, XI, 1906.
Cushing H. and Lewis L. Reford, Is the pituitary gland essential to the maintenance of life. John Hopk. Hosp. Bull., 20, p. 105, 1909.
Cushny A. R., The action of optical isomers. III. Adrenalin. J. o. P., 37, p. 130, 1908.
— Further note on adrenalin isomers. Ibid., 38, p. 259, 22. Mars 1909.
Cybulski N., Über die Funktion der Nebenniere. W. m. W., 1896.
— Sur les fonctions des capsules surrénales. Gaz. lekarska, 23. März 1895.
— Über den Kalkstoffwechsel des tetaniekranken Säuglings. M. f. Kinderh., 1906.
Cybulski und Szymonovicz, Anz. d. Krakauer Akad. d. W., 4. Febr. und 4. März 1895.
Cyon E. v., Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. P. A., 70, 1898 und Bonn 1898.
— Jodothyrin und Atropin. Ibid., 70, p. 511.
— Jodnatrium und Muscarin. Ibid., 70, p. 643.
— Die Verrichtungen der Hypophyse. I. Mitt. Ibid., 71, 1898.
— Les glandes thyroïdes, l'hypophyse et le coeur. A. d. P., 1898.
— Über die physiologische Bestimmung der wirksamen Substanz der Nebennieren P. A., 72, p. 370.
— Die Verrichtungen der Hypophyse. II. Mitt., Ibid., 72, 635, 1898.
— Die physiologischen Herzgifte. I. Teil. Ibid., 73, p. 42.
— Die physiologischen Herzgifte. II. Teil. Ibid., 73, p. 339.
— Die Verrichtungen der Hypophyse. III. Mitt. Ibid., 73, p. 483, 1898.
— Die physiologischen Herzgifte. III. Teil. Ibid., 74, p. 97, 1898.
— Die physiologischen Herzgifte. IV. Teil. Ibid., 77, p. 215, 1899.
— L'innervation du coeur. Richet, Dict. d. Phys., 4, 1899.
— Die physiologischen Verrichtungen der Hypophyse. P. A., 81, 1900.
— Die Beziehungen des N. Depressor zum vasomot. Centrum. Ibid., 84, 1901.
— Zur Physiologie der Hypophyse. Ibid., 87, 1901.
— Zur Physiologie der Zirbeldrüse. Ibid., 98, 1903.

Cyon E. v., Einige Worte zur Untersuchung von J. Masay über die physiologische Rolle der Hypophyse. Ibid., 101, 1904.
Cyon und Oswald, Über die physiologischen Wirkungen einiger aus der Schilddrüse gewonnenen Produkte. Ibid., 83, 1901.
Czyhlarz v., Tetanie nach partieller Kropfexstirpation. W. k. W., 1902.
Czeczowiczka, Zur Kenntnis der durch Zytotoxine im Tierkörper erzeugten Veränderungen. Z. H., 24, 1903.
Czerny A., Hydrocephalus und Hypoplasie der Nebennieren. C. a. P., 10, p. 281, 1899.
Czirfusz D., Tonogen gegen Hämorrhoiden. Gyógyászat, 1904.

Dagonet J., Beitr. z. patholog. Anatomie d. Nebennieren d. Menschen. Z. H., 6, 1885.
Dahl F., Nierengeschwülste, entstanden durch losgerissene (versprengte) Nierenkeime. Hosp. Tidende, 6 u. 7; Ref. Monatsb. d. Harn- u. Sexualapp., p. 125, 1900.
Dakin H. D., The synthesis of a substance allied to adrenalin. P. R. S., B, 76, 1905.
— On the physiological activity of substances related to adrenalin. Ibid., p. 498.
— Physioligical action of synthetical substance allied to adrenaline. J. o. P., 32.
— Fractionary Hydrolysis of optically inactive esters by lipases. J. o. P., 32, p. 199, 1905.
— A synthesis of certain naturally occurring aliphatic ketones, with a suggestion of a possible mode of formation of this substances in the organism (Methyl-n-nonyl-ketone, Methyl-n-heptyl-ketone, Methyl-n-amylketone). J. Biol. Ch., IV, p. 221, 1908.
— A comparative study of the oxydation of the ammoniumsalts of saturated fatty acids with hydrogen peroxyde. Ibid., IV, p. 227, 1908.
— Note on the use of paranitrophenylhydrazine for the identification of some aliphatic aldehydes and ketones. Ibid., IV, p. 235, 1908.
Dakin H. D. und Kossel A., Weitere Beiträge zum System der einfachsten Eiweißkörper. Z. ph. Ch , 44, p. 342.
Dakin H. D. and Ransom, Note on the treatment of a case of diabetes mellitus with secretin. J. Biol. Ch., II, p. 305, 1907.
Dalché, Dystrophie ovarienne. Le Bull. méd., 1901.
— La puberté chez la femme. Paris 1906.
— Hyper- et hypovarie. Gaz. d. hop., 1906.
Dalché et Lépine, Opothérapie ovarienne. Progr. méd., 1902.
Dale H. H., The islets of Langerhans of the pancreas. P. R. S., 73, p. 84. London 1904.
— Physiological action chrysotoxin. P. Pharmac. S., 20. Mai u. J. o. P., 32, 1905.
Dallemagne, Trois cas d'acromégalie. A. m. e., 7, p. 589, 1895.
Dalton, A case of acromegaly with diabetes. Transact. path. Soc., 48, 1897.
Dana, On acromégaly und gigantisme. Journ. of nerv. and ment. dis., 1893 und 1894.
Danielsen, Erfolgreiche Epithelkörper-Transplantation bei Tetania parathyreopriva. Bruns Beitr., 66, 1910.
Danielsen und Landois, Transplantation und Epithelkörper. M. K., 1910.
Danis, De l'influence de la glande thyroïde sur le développement du squelette. Thèse Lyon, 1896.
Danlos, Apert et Lévy-Frankel, Cyphose hérédofamiliale à début précoce. Anomalies multiples (mamelons surnuméraires, incisives de troisième dentition, acromégalo-gigantisme sur plusieurs membres de la famille). Soc. méd. Hôp., 1909.
Dantec le F., La sexualité. Scientia, Nr. 2, Paris.
Darby, Anatomy, physiology and pathology of the suprarenal capsule. Charleston Soc. Rev., XIV, p. 318—334, 1859.
Darcan-Mouroux, Contr. à l'étude de la ménopause précoce. Thèse, Paris 1904.
Darier, Nebennierenextrakt. Ophthalm. Ges., Heidelberg 1896; S. m., 1895.
Dastre, Sur le sucre et le glycogène de la lymphe. A. d. P., p. 532, 1895.
Darré, De l'influence des altérations du rein sur les glandes surrénales. Thèse de Paris, 1907; J d. P. P., p. 714, 1907.
Davidsohn, Das Melanom der Nebenniere. V. d. p. G., XIII, p. 287, 1909.
Davis Th. G., N. Y. Med. News., p. 263, 11. August 1906.
Davis A. N., A case of carcinoma of the suprarenal capsule, necropsy. Lancet, 3. Oct. 1896.
Debove, Adipose douloureuse. Arch. gén. méd., 1903.

Debove, Du diabète hypophysaire. J. d. Prat., Nr. 50, 12 déc. 1908.
Deckers und Meescen, Suprarenin in der Chirurgie. Gaz. méd. Belg., 15, 1, 1903.
Dehler A., Beitrag zur Kenntnis vom feineren Bau der sympathischen Ganglienzellen des Frosches. A. m. A., 46, 1895.
Delamare G., Glandes surrénales. Traité d'anat. p. Poirier et Charpy. IV, 2, 1904.
— Coloration de l'hypophyse par le triacide d'Ehrlich. C. r. S. B., 56, p. 743, 1904.
— Recherches sur la sénescence des capsules surrénales. Ibid., p. 1433—1483, 1904.
Delaunay, Etude sur le rôle fonctionel de la glande thyroïde. Thèse Paris, 1896.
Delbet P., Sémiologie des organes génitaux. Bouchard, Traité de path. gén., V, 1901.
Delezenne C., Activation du suc pancréatique par les sels de calciums. C. r. S. B., 57, II, p. 476, 1905.
— Action des sels de calcium sur le suc pancréatique, préalablement dialysé. Ibid., p. 523.
— Sur l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium. Action antagoniste des sels de potassium. Ibid., p. 614.
— Sur les rôles de sels dans l'activation du suc pancréatique. Spécifité du Calcium. C. r. soc. biol., 57, II, p. 478 u. 481, 1905.
Delitala F., Il fegato del cane dopo l'ablazione completa dell' apparato tiro-paratiroideo. Lo Sperimentale, anno XLI, fasc. 4.
Delille A., L'hypophyse et la modification hypophysaire. Paris 1909. Daselbst zitiert mehrere Arbeiten desselben Autors mit Rénon, Monier-Vinard, Vincent. 1907—1909.
Demiéville, Deux cas de maladie d'Addison. Rev. méd. de la Suisse rom., IV, Nr. 9, 1884.
Demoor J. et A. van Lint, La sérum antithyroïdien et son mode d'action. Mémoires couronnés de l'acad. de Belgique. Bruxelles 1903.
Dercum, Adiposis dolorosa. Univers. med. Magaz. 1888.
— A subcutanous connectiv tissue distrophy etc. A. J. m. s., 1892.
Dercum and Carthey, Autopsy in a case of adiposis dolorosa. Ibid. 1902.
Derrieu E., Troubles de l'utilisation des noyaux aromatiques dans l'insuffisance surrénale? Montpellier méd., 2, T. 25, p. 589, 1908.
Descroizilles, D'un cas de maladie bronzée. Union méd., Nr. 53, 1893.
— Un cas de maladie d'Addison à évolution lente. G. m., 1893.
Desgrez A., Influence de la choline sur les sécrétions glandulaires. C. r. S. B., p. 52, 1902.
Desgrez A. et Chevalier J., Action de la choline sur la pression artérielle. C. r. A., 146, p. 89—90, 1908.
Dessy S. et Grandis V., Contribution à l'étude de la fatigue. Action de l'adrénaline sur la fonction du muscle. A. i. B., 41, p. 225—233, 1904; Rev. Sud-Amer. de scienc. méd., an. I, Nr. 2, avril 1903.
Dexler, Über endemischen Kretinismus bei Tieren. Berl. tierärztl. Arch., 1909.
Dezirot H., Etude sur la maladie d'Addison chez l'enfant. Paris 1898.
Dhéré, Sur l'absorption des rayons ultraviolett par l'adrénaline. Bull. de la soc. chimique de France, 4, série I, p. 834, 1907.
Diamare V., I corpuscoli surrenali di Stannius ed i corpi del cavo addominale dei Teleostei. Notizie anatomiche e morfologiche. Bollet. soc. natur. Napoli, IX, 1895.
— Ricerche intorno all' organo interrenale degli Elasmobranchi ed ai corpuscoli di Stannius dei Teleostei. Mem. soc. ital. sc., X. Roma 1896.
— Sulla morfologia delle capsule surrenale. An. An., 15, p. 357, 1899.
— Del valore anatomico e morfologico delle isole di Langerhans. An. An., 16, 481. 1899.
— Sulla constituzione dei gangli simpatici negli Elasmobranchi e sulla morfologia dei nidi cellulari del simpatico in generale. An. An., 20, 418, 1902.
— Metaplasma ed immagini di secrezione nelle capsule suprarenale. Archivio zoolog., Vol. I, p. 121—178, 1903.
— Sullo sviluppo e morfologia delle capsule suprarenali. Bollet. soc. natur. Napoli, Vol. XVII, p. 55—62, 1903.
— Varietà anatomiche dell' interrenale. Arch. ital. d'anat., Vol. IV, H. 2, p. 366—369, 1905.
— Studii comparativi sulle isole di Langerhans. I. M., 16, 1899.
— Studii comparativi sulle isole di Langerhans. 2. Mem., I. M., 22, 1905.

Diamare V., Zur vergleichenden Physiologie des Pankreas. Versuche über die Totalexstirpation des Pankreas und weiters über die Glykolyse bei Selachiern. C. P. 19, 1905.
— Zweite Mitt. über die physiologische Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Ibid., 19, Nr. 4.
— Sul nuovo indirizzo della questione del rapporto fra pancreas ed economia del glucosio nell'organismo. Tommasi, 1907.
— Vergleichend-anatomisch-physiologische Studien über den Pankreasdiabetes. 3. Mitt. C. P., 21, Nr. 26, 1908.
— Sullo funzione endocrino del pancreas e sugli elementi che la disimpegnano. Arch. di fisiol., V, p. 253, 1908.
— La secrezione interna del pankreas. Tommasi, Nr. 9, 1909.
Dickins S. J. O., Notes on a Case of acute Goitre. Lancet, 24. October 1908.
Dide d'Auxerre, Les glandes vasculaires sanguines chez aliénés. Congrès de Dijon, août 1908.
Dieckhoff, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas. Diss., Rostock 1894. — Festschr. Thierfelder. Leipzig 1895.
Diem M., Über das Vorkommen mydriatisch wirkender Substanzen im Harn. D. A. k. M., 94, 1908.
Dienst A., Die Pathogenese der Eklampsie und ihre Beziehungen zur normalen Schwangerschaft, zum Hydrops und zur Schwangerschaftsniere. A. G., 86.
Dieulafoy, Accidents urémique avec anurie etc. Soc. méd. des. hôp., 1892.
Diesing E., Die Regulierung des Mineralstoffwechsels. V. 26 C. M., p. 127, 1909.
— Beiträge zur Kenntnis der Funktion der Stoffwechseldrüsen. C. f. d. g. Phys. u. Path. d. Stoffw., IV, p. 209, 1909.
Dieterle, Die Athyreosis und die Skelettveränderungen. V. A., 184.
Dietrich A., Morphologische Veränderungen in der Autolyse. V. d. p. G. IV, 1903, p. 81.
— Fettbildung. Ibid., IX, p. 212, 1905.
— Fettgehalt pathologischer Nieren. Ibid., XI, p. 10, 1907.
— Naphtholblausynthese und Lipoidfärbung. C. a. P., 19, 1908.
— Wandlungen der Lehre von der fettigen Degeneration. Arb. path. Inst., Tübingen 1904.
— Die Fettbildungen im implantierten Gewebe. Ibid., 1906.
Dietrich und Heyler, Morphologische Veränderungen bei Autolyse. Ibid., 1904.
Dimitrowa Z., Recherches sur la structure de la glande pinéale chez quelques Mammifères. Le Névraxe, II, H. 3, 1901.
Disse J., Die Nebennieren. In K. v. Bardelebens Handbuch der Anatomie des Menschen, VII, 1, p. 162—179. Jena 1902.
Dixon W. E., The composition and action of orchitic extracts. J. o. P., 26, 1900/01.
— The innervation of the frogs stomach. Ibid., 28, 1902.
— The paralysis of nerve cells and endings w. spec. ref. to the alkaloid apocodeine. Ibid., 30, 1903.
Dixon W. E. and Halliburton W. D., Der Pinealkörper. Quart. J. e. P., II, p. 283, 1909; Ref. B. C. IX.
Dixon W. E. and Hamill P., The mode of action of specific substance with special references to secretin. J. o. P., 38, p. 314, 1909.
Dobrowolskaja N. A., Zum Chemismus der Verdauung im tierischen Körper. XXII. Mitt. Die Bedeutung des Blutes für die Magenverdauung. Z. ph. Ch., 56, p. 408.
— Contribution à l'étude des hypernéphromes. A. Sc. biol., XII, p. 359, 1907.
Dobrowolsky, Über Cytotoxine der Ovarien. Gyn. Rundsch., 1, 3.
Doebbelin, Pseudoacromegalie und Acromegalie Diss., Königsberg 1895.
Dönitz, Cocainisierung des Rückenmarkes unter Verwend. v. Adrenalin. M. m. W., 1903.
Dörner, Über Nebennierenblutungen bei Neugeborenen. V. g. M., 3. F., XXVI, p. 27, 1903.
Doeschate A. ten, Über das Vorkommen von Milchsäure bei Eklampsie. Diss., Utrecht 1907; Z. ph. Ch., 54, 1907.
Dogiel A. S., Die Ausführungsgänge des Pankreas des Menschen. A. A., p. 117, 1893.
— Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere. Ibid., p. 90—104, 1894.
Dohrn A., L. Urgeschichte des Wirbeltierkörpers. V. Mitt. d. zool. Station in Neapel, 1884.
Dolega, Ein Fall von Kretinismus. Zieglers Beitr., 9, 1891.

Dollard, L'Adrénaline et ses applications thérapeutiques. Thèse de Toulouse, décembre 1902.
De Domenicis, Studii sperim. intorno agli effetti delle estirpazione del pancreas. Giorn. int. dell. scienz. med., 801, 1889; Atti d. congr. intern., 3, 391. Roma 1894.
— Noch einmal über den Diabètes pancréaticus. M. m. W., 1891.
— Esperimenti intorno alla glicosuria ed al diabete. Acc. Med. Ch., Napoli 1898.
— Patogenesi della glicosuria che segue all' esportazione del pancreas. Ibid., 1908.
— Ricerche sperimentale su gli effetti della soppressione delle capsule surrenali. Atti d. R. Accad. medic. chirurg. di Napoli, p. 268ff., 1892.
— Cause de la mort après l'exstirpation des capsules surrénales. A. d. P., p. 810, 1894.
— Ricerche sperimentali per la fisiologia della capsule surrenali. Gazz. degli osp. Milano, XVII, Nr. 140, p. 1474, 1896; Ref. C. i. M., p. 1017, 1897.
— Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Nebenniere. Wirkung der Transplantation derselben. W. m. W., 1897.
Donath, Beiträge zur Path. und Ther. der Basedowschen Krankheit. Z. k. M., 1899.
Donati, Ipernefroma maligno del fegato. Arch. per le sc. med., 29, Nr. 8, 1905.
Donetti, Les lésions des cellules du système nerveux central après l'ablation des capsules surrénales. C. r. S. B., 29 mai 1897.
Donkin, Addison's disease of very rapid course; remarks. Lancet, Febr. 2, 1895.
Donzello G. e Vito Tardo G., Linfoangiosclerosi da adrenalina. Sperimentale, 68, 1909.
Dopter et Gourod, Les capsules surrén. dans l'urémie expérim., C. r. S. B., 1904.
Dor, De l'action vasoconstrictive exercée par l'extrait de capsules surrénales sur le conjonctive oculaire. Sem. méd., Nr. 36, 1896; Province méd., 12 juillet 1896.
Dor, Maisonneuve et Meurids, Ralentissement expérimental de la croissance par l'opothérapie orchitique. C. r. S. B., 57, p. 673, 1905.
Dornhöfer, Über Addisonsche Krankheit. Diss., Würzburg 1879.
Dostoiewsky A., Zur mikroskopischen Anatomie der Nebennieren. Diss. (russisch), Petersburg 1884 und A. m. A., 27, 1886.
— Über den Bau des Vorderlappens des Hirnanhangs. A. m. A., 26, 1886.
Douglass, The effect of suprarenal preparation on living protoplasm. Amer. Journ. med. scienc., 129, p. 98, Jan. 1905.
Doyon M., Action comparée de la choline et de la pilocarpine sur la teneur en glycogène du foie. C. r. S. B., 64, 1908.
Doyon M. et Gautier Cl., Action de l'adrénaline sur la glycogène du foie. Influence de l'atropine. Ibid., 64, p. 866—868, 16 mai 1908.
Doyon M et Jouty A., Ablation des parathyroïdes chez l'oiseau. Ibid., p. 11, 1904.
Doyon, Morel et Kareff, Action de l'adrénaline sur le glycogène. Ibid., 1904.
— Action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique et le sucre du sang. Ibid., 1905.
— Les parathyroïdes chez la tortue (tortue d'Afrique). Ibid., p. 719, 1904.
— Action de l'adrénaline sur le glycogène du foie. J. d. P. P., VII, p. 998, 1906.
Drechsel, Die wirksame Substanz der Schilddrüse. C. P., 9, 704, 1896.
Drevet Louis, Effets thérapeutiques du corps jaune de l'ovaire en particulier dans l'hypofonction de la glande ovarienne, la ménopause naturelle, la ménopause postopératoire. Thèse de Paris, 1907.
Dreyer G. P., On secretory nerves to the suprarenal capsules. A. J. P., 2, 1899.
Dreyfus, Die Therapie des Morb. Basedowii in den letzten Jahren. C. ges. Th., XXI, 1905.
Drobnik, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. A. P. P., 25, 1888.
Drummond, The histological changes produced by the injection of adrenalin-chloride. J. o. P., 31, p. 81, 1904.
Drummond und Paton D N., Observ. on the influence of adrenalin poisoning on the liver etc. J. o. P., 31, 92, 1904.
Dryfuss J., Chemische Unters. üb. die Ätiologie der Eklampsie. B. C., VII, 492, 1908.
Dubois L. A., L'action des extraits de capsules surrén. C. r. S. B., 1896.
— Des variations de toxicité des extraits de capsules surrénales. A. d. P., 28, 1896.
— De la pathogénie et du traitement de la maladie d'Addison. Nancy 1896.
— Action de l'adrénaline et de l'anagyrine sur la circulation des muqueuses linguale et bucco-labiale. C. r. S. B., 56, p. 355, 1904.

Dubois L. A., Les changements de la coloration de la muqueuse linguale comme indicateur du mécanisme d'action des agents vasoconstricteur. Ibid., p. 562.
Dubois R., The ductless glands. Brit. ass. adv. of sc., 1906; V. H., I, 1907.
Dubreuille, Un cas de mélanodermie généralisée. Ann. de dermat., p. 76, 1891.
Dubs, Rech. histol. s. le pancréas diabét. et non diabétique. Thèse Paris 1907.
Du Castel, Mélanodermie. Maladie d'Addison ou acanthisis nigricans. Ibid., p. 1282, 1896.
Ducceschi V., Sur les albuminoïdes du sang chez le chien thyroïdectomisé. A. i. B., 24, p. 23, 1896.
— Les processus d'oxydation, de reduction et de synthèse chez les animaux thyroïdectomisés. Ibid.. 26, p. 209, 1896.
Ducceschi V. u. Tallarico G., Sulla determinazione sperimentale del sesso. A. d. F., I, 1904.
Duchesneau, Contribution à l'étude anatomique et clinique de l'acromégalie. Thèse de Lyon, 1891.
Duclos, Contribution à l'étude des capsules surrénales dans la race nègre. Rev. gén. de clinique et de thérapeut. Paris 1890.
Ducrot R. L., Etude sur le rôle sécrétaire du liquide cephalorachidien par les plexus choroïdes. Thèse de Bordeaux, 1905.
Dudgeon S. L., The etiol., pathol. and diagn. of adrenal hemorrhage. A. J. m. s., 1904.
Dufour G., La pathogénie capsulaire de la maladie bronzée. Thèse de Paris, 1894.
Duncanson J. Gray, A note on the therapeutic value of adrenalin. Br. m. J., 1903.
— The danger of suprarenal treatment in haemophysis. Ibid., p. 603, 12. März 1904.
Dungern v., Histologie d. Nebennieren bei Morbus Addisonii. Diss., Freiburg i. B., 1892.
Dupaigne, Opotherapie surrénale chez les Addisoniens. Thèse de Paris, 1896.
Dupras A., Hypernephrome de la capsule surrénale droite. Exstirpation Guérison. Etude chimique et anatomo-pathologique. Rev. méd. de la Suisse rom., Nr. 3, 1906.
Dupré et Pagniez, Infant. dégénératif (type Lorain) compliqué de dysthyroïdie pubérale (type Brissaud). Nouv. Iconographie de la Salpêtrière, Nr. 2, 1902.
Dürck, Atrophie und Hypoplasie der Hoden. Münch. Ärztever., Ref. in M. m. W., März 1907.
Durig, Ein Beitrag zur Serumbehandlung des Morbus Basedowii. M. m. W., 1905.
Durst H., Über einen Fall v. kompensat. Hypertrophie d. Nebenniere. Diss., Zürich 1899.
Dutto, Diabete pancreatico. Bull. della R. Accad. Med. di Roma, 283, 1893.
Dutto e Lo Monaco, Sur le metabolisme chez les chiens privés du thyroide. A. i. B., 24, 1895.
Dwornitschenko, Über die Thymus der Erwachsenen in gerichtlich medizinischer Beziehung. V. g. M., 3. F., Bd. 14.

Easterbrook, Action of thyroid and parathyroid extract upon metabolism. Lancet, II, 1898 and Brit. m. J., Sept. 1900.
Eastwood A., Malignant tumors from adrenal remnants. Transact. path. soc. 53, 1902;
Eberth J. C., Die Nebennieren. Strickers Handb. d. Lehre v. d. Geweben. I, Leipzig 1871.
— Intrakranielles Teratom mesodermalen Ursprungs. V. A., 153, 1898.
— Die männlichen Geschlechtsorgane. Bardelebens Handb. d. Anat., VII, 1904.
v. Ebner V., Köllikers Handbuch der Gewebelehre. 6. Aufl., Bd. 3. Leipzig 1899.
Ebstein W., Peritonitisartiger Symptomenkomplex im Endstadium der Addisonschen Krankheit. D. m. W., 1897.
Ecker A., Der feinere Bau der Nebennieren beim Menschen und den vier Wirbeltierklassen. Braunschweig 1846.
— Blutdrüsen in R. Wagners Handwörterb. d. Phys., IV, p. 128, 1853.
Economo C. J., Zur Entwicklung v. Vogelhypophyse. S. W. A., 108, 1899.
Edel, Über einen günstigen Erfolg durch Behandlung mit Nebennierentabletten in einem Falle von Morbus Addisonii. M. m. W., 1900.
Edelmann J. A., Die Bewegungen des Magens und der Übergang des Mageninhaltes aus dem Magen in den Darm. Diss. 1906.
Edkins E. S., The chemical mechanism of gastric secretion. J. o. P., 34, p. 133, 1906.
Edkins E. S. and Tweedy M., The chemical mechanism of gastric secretion. Ibid., 38, p. 263, 1909.

Edinger, Bau der nervösen Zentralorgane. 7. Aufl., 1908.
Edmunds C. W., Experiments of on the thyreoid and parathyreoid glands. J. o. P., 1895.
— Further observations and experiments on the thyreoid and Parathyreoid. J. of Path. and Bact., I, p. 64, 1899; II, p. 71, 1901; III, p. 288, 1903.
— Thyroid of puppy of thyroidless bitch. Transact. path. Soc. London, 51, p. 221, 1900.
— The pathology of exophtalmic goitre. Br. m. J., 1901.
— The parathyroid glands. Lancet, Vol. 174, 1908.
— The treatment of Grave's diseases with the milk of thyroidless goats. Lancet, 10. April 1909.
Edmunds W., The influence of digitalis, strophantus and adrenalin upon the velocity of the blood current. A. J. P., 18, p. 129—148, 1907.
Edsall and Miller, Chemical pathology of acromegaly. Med. Bull. Univ. Pennsylvania.
Eecke A. ver, Corps thyroïde et échanges organiques. A. int. de pharm., 4, 1892.
— Modifications dela cellule pancréatique pendant la sécrétion. A.B., XIII, 1895.
— Nouvelle contribution à l'anat. et phys. du thymus chez la grenouille. Bull.d. l'acad. R. d. med. de Gand, Belgique, T 78, p. 103, 1899.
Egdahl A, A study as the effect of intravenous injections of solutions of pancreatic tissue and the cause of collapse in acute pancreatitis. J. e. M., 9, 1907.
Eggeling H., Eine Nebenniere im Lig. hepatoduodenale. An. An., 21, 1902.
Ehrenberg R., Über alimentäre Glykosurie bei Psychosen. M. Psych., 25, p. 1—13, 1909.
Ehrhardt O., Über epileptisches Auftreten der Tetania thyreopriva. M. G. M. C., 10, 1902.
— Morbus Basedowii. D. Ch., 38, 1901.
Ehrich E., Klin. u. anat. Beitr. z. Morbus Basedowii. Beitr. kl. Chir., 28, 1900.
Ehrmann R., Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. A. P. P., 53, p. 96, 1905.
— Über die Wirkung d. Adrenalins auf d. Hautdrüsensekr. d. Frosches. Ibid., p. 137.
— Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsekretion. A. P. P., 55, p. 39, 1906.
— Über d. Einfl. d. Ausschaltung des Zwölffingerdarms auf die Zuckerausscheidung. P. A., 119, 1907.
— Über Substanzen, die die Zuckerausscheidung nach Injektion von Adrenalin zu hemmen imstande sind. B. k. W., 1908.
— Beitrag zur Physiologie der Nebennieren und über im Blut vorhandene und andere pupillenerweiternde Substanzen. D. m. W., 1908.
— Zur Methode des qualitativen und quantitativen Nachweises kleinster Adrenalinmengen in Blut und Körperflüssigkeiten. D. m. W., 1909.
— Bemerkungen zu der Arbeit von R. H. Kahn zur Frage der inneren Sekretion des chromaffinen Gewebes. P. A., 129, 1909.
Ehrmann R. und Lederer R., Über das Verhalten des Pankreas bei Achylie und Anazidität des Magens. D. m. W., 1909.
Eichler F., Über die adrenalinähnliche Wirkung des Serums Nephrektomisierter und Nierenkranker. B. k. W., 1907.
— Experimentelle Beiträge zur Diagnose der Pankreaserkrankungen. Ibid., 1907.
Eichler F. und Silbergleit, Über Glykosurie, hervorgerufen durch Verätzung und Verschorfung der Innenfläche des Darmes. B. k. W., 1908.
Eijsselsteyn G. van, Een geval van Morbus Addissonii. Neederl. Weekblad, 14. Mai 1898.
Eiselsberg A. v., Über Tetanie im Anschluß an Kropfoperationen. Wien 1890.
— Weitere Beitr. z. Lehre von d. Folgezuständen der Kropfoperation. Festsch. f. Billroth. Stuttgart 1892.
— Über Vorkommen und Behandlung der Tetania parathyreopriva beim Menschen. Beitr. Phys. Path. Festschr. Hermann, p. 1—21, 1908.
— Über erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchhöhle und Auftreten von Tetanie nach deren Exstirpation. W. k. W., 1892.
— Wachstumsstörungen bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. A. k. Ch., 49, 1895.
— Schlußbemerk. zu H. Munks Aufsatz. V. A., 154, 1898.
— Diskussionsbemerkungen zum Vortrag von Exner. Ref. M. m. W., 1909.

Eiselsberg A. v., Die Krankheiten der Schilddrüsen. D. Ch., Lief. 38, 1901.
— Diskussion zum Vortrag Erdheim. W. k. W., 781, 1906.
— Über operative Behandlung der Hypophysentumoren. W. k. W., 1907.
— Diskussion zum Vortrage Hochenegg. Kongr. d. d. Ges. f. Chir. Berlin 1908.
Eiselsberg A. v. und Frankl-Hochwart L. v., Operative Behandlung der Tumoren der Hypophysisgegend. N. C., Nr. 21, 1907.
— Neuer Fall von Hypophysisoperation bei Degen. adiposo-genitalis. W. k. W., 1908.
Eiselt R., Výměna látek při onoemocněui Addisonoěn (Über den Stoffwechsel bei der Addisonschen Krankheit). Sbornik lekařský, X, H. 5, 1909.
Eisenlohr, Zur Kasuistik der Tumoren der Hypophysis. V. A., 68, 1876.
Ellenberger W., Vergleichende Histologie der Haussäugetiere, Berlin 1887.
Ellinger und Seelig, Der Einfluß von Fieber, Infektion und Nierenschädigung auf die Suprarenin-Glykosurie. M. m. W., 1905.
— Festschrift zum 60. Geburtstag von Max Jaffé, p. 347, Braunschweig 1901.
Elliot, On the innervation of the ileocolic sphincter. J. o. P., 31, p. 57, 1904.
— Antiperistaltic and other muscular activities of the colon. Ibid., 31, p. 272.
— The Action of Adrenalin. Ibid., 32. p. 401, 1905 und Brit. med. J., 1905.
Elliott and Durham, On subcutaneous injections of adrenalin. Ibid., Bd. 34, p. 490, 1906.
Elliott and Tuckett, Cortex and medullar in the suprarenal glands. Ibid., 34, p. 332, 1906.
Eloy Ch., La méthode de Brown-Séquard. Paris 1893.
Elsässer O., Über die Häufigkeit und die Bedeutung der isolierten primären Nebennierentuberkulose. Arb. a. d. Geb. d. path. Anat. u. Bakt. V, p. 45. Tübingen 1904.
Embden und Almagia, Über Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde nach Alanindarreichung. H. B., 7, p. 298, 1905.
Embden G. und Fürth O. v., Über die Zerstörung des Suprarenins (Adrenalins im Organismus). H. B., 4, p. 421—429, 1904.
Embden und Salomon, Über Alaninfütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. H. B., 5, 507; 6, p. 63, 1904.
Embden, Salomon und Schmidt, Über Azetonbildung in der Leber. H. B., 8, 1906.
Embden, Lüthje und Liefmann, Über den Einfluß der Außentemperatur auf den Blutzuckergehalt. H. B., 10, p. 265, 1907.
Emerson H., Cardiac Insufficiency due to High arterial Pressure. Proc. Soc. exper. Biol. Med., Vol. 5, p. 1 - 3.
Emery C., Zur Morphologie der Kopfniere der Teleostier. Biol. C., I, p. 527—529, 1881.
— Studi interno allo sviluppo ed alla morfologia del rene dei Teleostei. Mem. R. Accad. Lincei Roma, Vol. XIII, p. 43—50 (s. a. A. i. B., T. II, 1882).
— Zur Morphologie der Kopfniere der Teleostier. Erwiderung an Herrn G. Grosglick. Z. A., Nr. 212, Jahrg. 8, p. 742—744, 1885.
— La determinazione del sesso dal punto di vista biologico. Bologna 1904.
Emmert J., Die Wirkung subkutan einverleibten Adrenalins. V. A., 194, p. 114, 1908.
Enderlen, Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in die Bauchhöhle von Katzen und Hunden. M. G. M. C., 3, p. 474, 1898.
Engel C., Über Diabetes insipidus. Z. k. M., 67, 1909.
Engelbertz, Morbus Addisonii. Diss., Bonn 1892.
Engelmann F., Die Placentartheorie der Eklampsieätiologie. C. G., 33, 1909.
— Adrenalinbehandlung bei Osteomalacie. Ibid., 32, 1908.
Engelmann K., Über die Beziehungen von Erkrankungen der Nebennieren zu Morbus Addisonii. Diss., Würzburg 1906.
Engländer B., Adrenalin bei Knochenerweichung (Osteomalacie). C. G., 1909.
Enriquez E. et Lereboullet P., Un cas de mélanodermie arsénicale généralisée simulant la maladie d'Addisson. Gaz. hebd., XLVI, 54, juillet 1899.
Epelbaum, Contribution à l'étude de l'organothérapie. Corps thyroïde. Capsules surrénales. Thèse Paris, 1895.
Eppinger H., Falta W. und Rudinger C., Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Z. k. M., 66, 1908; vorl. Mitt., W. k. W., 1908.
— II. Mitteilung. Z. k. M., 67, 1909.
— Über den Einfluß der Schilddrüse auf Stoffwechsel und Nervensystem. V. 25, C. M., 1908.

BIEDL, Artur [1869-1933].

Innere Sekretion: ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie. Mit einem Vortwort von R. Paltauf. pp.xi, 538, 1 bl. l.

8vo. Berlin: Urban & Schwarzenberg. 1910.

Bibliography, pp.413-538

ENDOCRINE GLANDS, Texts: 20 cont.

Eppinger H., Falta W. und Rudinger C., Bemerkungen z. Arbeit Tomaszewski u. Wilenko. B. k. W., 1908.
— Über den Antagonismus sympathischer und autonomer Nerven in der inneren Sekretion. W. k W., 1908.
Eppinger und Hess, Zur Pathologie des viszeralen Nervensystems. I. Mitt., Z. k. M., 67, p. 345, 1909; II. Mitt., Ibid., 68, p. 205, 1909; III. Mitt., Ibid., 69, p. 231, 1909.
— Zur Pathologie der Basedowschen Krankheit. 26. C. i. M., Ref. C. i. M., S. 539, 1909.
— Versuche über die Einwirkung von Arzneimitteln auf überlebende Coronargefäße. Z. e. P., V, p. 622, 1909.
Erb W., Acromegalie. D. A. k. M., 42, 1888.
Erb W. jun., Über experimentell erzeugte Arterienerkrankung beim Kaninchen. V. 21. C. M. April 1904.
— Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen. A. P. P., 53, 1905.
— Über Gehirnblutungen bei Kaninchen nach Adrenalininjektionen. Zieglers Beitr., Festschrift für J. Arnold, S. 500, 1905.
Erben F., Notiz zur Therapie des Diabetes mellitus. P. m. W., 1908.
Erdheim J., Beitr. z. Kenntnis der branchiogenen Organe des Menschen. W. k. W., 1901.
— Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Zieglers Beitr., 33, p. 158, 1903.
— Über Schilddrüsenaplasie bei Cretinismus. Geschwülste des Ductus thyreoglossus. Über einige menschliche Kiemenderivate. Zieglers Beitr., 35, p. 366, 1904.
— Beiträge zur pathologischen Anatomie der menschlichen Epithelkörperchen. Z. H., 25, Abt. f. pathol. Anat., 1904.
— Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. W. S., 113, 3, 1904.
— Zur Kenntnis einiger Kiemenderivate. An. An., 29, 1906.
— Tetania parathyreopriva. W. k. W., 1906; M. G. M. C., 16, 1906.
— Über Epithelkörperbefunde bei Osteomalacie. S. W. A., 116, 1907.
— Über einen Hypophysentumor von ungewöhnlichem Sitz. Zieglers Beitr., 46, 1909.
Erdheim und Stumme, Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. 37. Chirurgen-Kongreß, Berlin 1908. B. k. W., 25. Mai 1908.
— Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. Ziegl. Beitr., 46, 1909.
Erlandsen A., Exper. Unters. über den Phloridzindiabetes I. B. Z., 23, 1910.
Erlanger, Les capsules surrénales. Thèse de Paris, Nr. 162, 1902.
Esau P., Exper. Unters. über den Phloridzindiabetes. M. G. M. C., 19, 1908.
Escherich Th., Bemerkungen über den Status lymphaticus der Kinder. B. k. W., 1896.
— Zur Kenntnis der tetanischen Zustände des Kindesalters. M. m. W., 1907.
— Die Tetanie der Kinder. Wien 1909.
Essen-Möller, Doppelseitige Ovariotomie im Anfang der Schwangerschaft. C. G., 28, 1904.
Esser, Ein typischer Fall von Morbus Addisonii. D. m. W., 1899.
Etienne et Fritsch, La rôle athéromatisant du chlorure de calcium dans l'athérome expérimental n'apartient pas à sa chaux. C. r. S. B., p. 937, 1909.
Etienne G. et Parisot I., Action sur les vaissaux de l'adrénaline employée simultanement avec les vaso-dilatateurs codes. Congr. franç. Méd., Paris 1907.
— Athérome aortique et extract d'hypophyse. C. r. S. B., 64, p. 751, 7 avril 1908.
— Les composés iodés jouissent-ils de propriétés anti-athéromatisantes. Soc. de Méd. de Nancy, 26 févr.; Revue méd. de l'Est., 1. juin 1908.
— Pression artérielle et artério-sclérose. Congr. de Méd. Genève, sept. 1908.
— Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. Comparaison avec l'action de l'adrénaline. A. m. e., 20, 1908.
— La rôle de l'élévation de la pression artérielle dans l'étiologie de l'athérome. J. d. P. P., X, p. 1055—1065, 15 nov. 1908.
Ettlinger et Nageotte, Lésions des cellules du système nerveux central dans l'intoxication addisonienne expérimentale (décapsulation). C. r. S. B., 48, 1896.
Eulenburg, Antithyreoidinbehandlung der Basedowschen Krankheit. B. k. W., 1904.
Eulenburg und Guttmann, Die Pathologie des Sympathicus. Berlin 1873.
Euler H., Pulpentod, natürliche und synthetische Nebennierenpräparate. Diss., Wien 1907.

Eustachi Barth., Opuscula anatomica. De renum structura officiis, ed administratione. Cap. VI, Venezia 1563.
Ewald C. A., Die Erkrank. der Schilddrüse. Nothnagels Hdb., 1896; 2. Aufl. Wien 1909.
— Klinische Vorstellung von Hypophysistumoren. M. m. W., p. 1853, 1908.
— Dercumsche Krankheit. Encyclop. Jahrb., 16, 1909.
Ewald J. R. und Rockwell, Exstirpation der Thyreoidea an Tauben. P. A., 47, 1890.
Ewald P., Fettgehalt und multiple Adenombildung in der Nebenniere. Diss., München 1902.
Ewans H. W., Addison's disease following enteric fever. Lancet., 19 june 1900.
Exner A., Kehlkopfnerven und die Funktionen der Thyreoidea. P. A., 68, 1897.
— Über die durch intraperitoneale Adrenalin-Injektion veränderte Resorptionsfähigkeit des tierischen Peritoneums. Z. H., 24, 1903.
— Über durch intraperitoneale Adrenalininjektion verursachte Verzögerung der Resorption von den in den Magen eingebrachten Giften. A. e. P., 50, p. 313, 1904.
— Exstirpation der Hypophyse bei malignem Adenom, gefolgt von Besserung. W. k. W., 15. Januar 1909 und 81. V. d. N. Ä. Ref. in M. m. W., Nr. 39, 1909.
— Beitr. z. Pathol. u. Pathogenese der Akromegalie. M. G. M. C., 20, 1909.
Exner S., Physiol. d. männl. Geschlechtsorgane. In Fritsch-Zuckerkandls Hdb. d. Urologie.
— Männlich und weiblich. Beitr. z. Geb. u. Gyn., Festschr. Chrobak. Wien 1903.

Fabozzi S., Sugli effetti del succo di capsule surrenali negli animali scapsulati. Il Morgagni, 42, p. 177, 1900; Gazz. d. Osp., XXI, p. 116. Milano 1900.
Fabritius J., Über Cysten an der Tube etc. A. G., 50, 1896.
Fairbairn, A renal tumour arising from adrenal remnants. Transact. path. soc. London, Vol. 53, p. 184, 1902.
Falk F., Über die durch Adrenalininjektionen an Kaninchen hervorgerufenen Gefäßveränderungen und deren experimentelle Beeinflussung. Z. e. P., 4, p. 360, 1907.
— Über Adrenalinveränderungen an den Gefäßen und deren experimentelle Beeinflussung. M. m. W., 1907.
— Über die Adrenalin-Arterionekrose. W. k. W., 1909.
Falkenberg, Zur Exstirpation der Schilddrüse. V. 10. C. M., p. 502, 1891.
Falta W., Über den zeitlichen Ablauf der Eiweißzersetzung im tierischen Organismus. D. A. k. M., 86, p. 517.
— Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. IV. Mitt. Z. k. M., 65, p. 300; VI. Mitt., ibid., 65, p. 463; VIII. Mitt., ibid., 65, p. 489 und ibid., 66, p. 401, 1908.
— Über physiologische Bedeutung des Pankreas. W. k. W., p. 1559, 1907.
— Diskussion zum Vortrage Biedl-Offer. W. k. W., 1907.
— Beziehungen zwischen der inneren Sekretion der Schilddrüse, des Pankreas und des chromaffinen Systems. V. 25. C. M., 1908.
— Über den Eiweißumsatz beim Diabetes mellitus. B. k. W., 1908.
— Weitere Mitteilung über d. Wechselwirkung d. Drüsen m. innerer Sekretion. Ibid., 1909.
— Concerning Diseases that depend on disturbances of Internal Secretion. A. J. m. s., 1909.
— Über die Bedeutung der Blutdrüsen in der Pathologie des Diabetes mellitus. P. m. W., 1910.
— Die Therapie des Diabetes mellitus. Ergebn. f. i. M. u. Kinderh., II, 1908.
Falta W. und Gigon A., Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. V. Mitt., Z. k. M., 65, p. 313, 1908.
— Über den Einfluß stickstofffreier Energieträger auf den zeitlichen Ablauf der Eiweißzersetzung. B. Z., 13, pag. 267, 1908.
Falta, Grote und Staehelin, Versuche über den Kraft- und Stoffwechsel und den zeitlichen Ablauf der Zersetzungen unter dem Einfluß verschiedener Ernährung beim Hund. H. B., 9, p. 333, 1907.
— — — Über den Stoffwechsel u. Energieverbrauch bei pankreaslosen Hunden. Ibid., 10, 1907.
Falta, Rudinger, Bertelli, Bolaffio und Tedesko, Über Beziehungen der inneren Medizin zum Salzstoffwechsel. V. 26. C. M., 138—149, 1909.
Falta und Whitney, Zur Kenntnis des Eiweiß- und Mineralstoffwechsels pankreasdiabetischer Hunde. H. B., 11, p. 224, 1908.

Falta und Ivcovič, Adrenalin als Antidot. B. k. W., 1909.
— Über die Wirkungsweise des Adrenalins bei verschiedener Applikation. W. K. W., 1909.
Fano G. e Rossi G., Sulla viscosità del siero sanguigno nelle lesioni sperimentali dell' apparecchio tiroparatiroideo. A. di Fisiol., II, 1905.
Farrini A. e Vidoni G., Azione degli estratti di tiroide delle soluzione di tiroidina, degli estratti di timo sul sistemo circolatorio. Lo Speriment., 62 u. A. i. B., 52, 1909.
Fassin L., Rôle de l'iode dans l'augmentation des propriétés du sérum sous l'influence des produits thyroïdiens. C. r. S. B., 56, II, p. 457, 20 mars 1904.
Fassini R., Effetti terapeutici della paraganglino Vassale in alcune forme dispeptiche della tuberculosi pulmonare. Gaz. Osp. e Cliniche, 1908.
Faure L., Contr. à l'étude de la maladie d'Addison. Thèse Paris, 1898.
Fauré t-Fremiet E., Sur une sécrétion interne chez le cochliopodium pellucidium. C. r. S. B., 58, p. 905, 1906.
Favorski A. V., Traitement de l'acromégalie. Revue Neurol, 1900.
Federici F., Della struttura delle capsule surrenali e delle alterazioni consecutive alle infezioni sperimentali. Lo Sperim., 58, p. 419, 1904.
Fedoroff S. P., Über Befund von Adrenalin in einem Nierentumor. Folia Urologica, H. 5, 1908; Bph. C., III, Nr. 1626.
Fehling, Die Form des Beckens beim Foetus und Neugeborenen. A. G., 10.
— Über Wesen und Behandlung der Osteomalacie. A. G., 28, 1890 und 29, 1891.
Feldkirchner J., Zwei Fälle von Morbus Addisonii. Diss., Lindau 1871.
Feilchenfeld, Fall von Tumor cerebri (Gliosarkom) der Zirbeldrüse. N. C., 1885.
Felicine L., Beitrag zur Anatomie der Nebenniere. An. An., 22, p. 152, 1903.
— Über die Beziehungen zwischen dem Blutgefäßsystem und den Zellen der Nebenniere. A. m. A., 63, p. 283—312, 1903 und Diss., Bern 1905.
Félizet et Branca, Histologie du testicule ectopique. J. A. P., 1898.
— Recherches sur le testicule en ectopie. Ibid., 38, 1902.
— Sur les cellules interstitielles du testicule ectopique. C. r. S. B., 53, 1901.
Fellner O., Über die Tätigkeit des Ovariums in der Schwangerschaft. A. G., 87, 1909.
— Die wechselseitigen Beziehungen der innersekretorischen Organe, insbesondere zum Ovarium. Volkmanns Sammlung, Nr. 508, 1908.
— Zur Histologie des Ovariums in der Schwangerschaft. A. m. A., 73, p. 288, 1909.
— Über physiologische Graviditätserscheinungen bei Mutter und Kind. Z. G., 1909.
— Über intravasale Gerinnungen nach Injektion von Uterusextrakten. C. P., 23, 1909.
Fellner und Neumann, Über Röntgenbestrahlung der Ovarien in der Schwangerschaft. C. G., 30, 1906.
Fenyvessy B. v., Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf die Zirkulation etc. W. k. W., 1900.
Feodossiew N. E., Hypertrophie der Nebennieren nach Entfernung der Eierstöcke. Russkij Wratsch., Nr. 5, p. 135, 1906; Ref. Bph. C., II, p. 160.
Féré C., L'instinct sexuel, évolution et dissolution. Paris 1899.
— L'adipose douloureuse, syndrome de Dercum. Rev. d. méd., août 1901.
— Rapports des testicules avec le corps thyroïde. C. r. S. B., 57, p. 436, 1905.
Féré et Bechasi, Etude de l'action du suc ovarien sur le cobaye. Gaz. hebd., 44, 1897.
Fergusson J. S., The veins of the adrenal. A. J. A., 5, p. 63, 1906.
Ferrari, Contr. à l'étude des glandes parathyroïdiennes. Thèse Genève, 1897.
Ferranini L., Über von der Schilddrüse unabhängigen Infantilismus und Stoffwechselbilanz in einem Fall von Mitralinfantilismus. Arch. f. Psych., 38, p. 296.
— Il geroderma genito distrofico. Policlin., Suppl. 1898 u. Congr. ital. med., Roma 1899.
— Gifte und Toxine auf das überlebende Säugetierherz. C. R. du XXI. Congr. de la Soc. ital. de chirurg., Rome, 27—29 oct. 1908; J. d. P. P., XI, p. 341, 15 mars 1909.
Feuillé, Contribution à l'étude de l'athérome expérimental. Thèse de Lyon, 1905—1906.
Fichera, Hypertrophie du corps pituitaire consécutive à la castration. Il policlinico, sez. chir., juin-juillet 1905.
— Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. A. i. B., 43, p. 405, 1905 u. Boll. Acc. med., Roma 1905.
— Sulla distruzzione dell'ipofisi. Lo Sperim., 59, 1905.

Filatow, Über den Einfluß der Blutsera auf das Auge. Diss., Odessa 1908.
Filehne, Zur Pathogenese der Basedowschen Krankheit. E. B., 14. Juli 1878.
Filipello G. R., Sopra un caso di acromegalia. Annali di frenatria, 12, p. 57, 1902.
Filippi, Azione della adrenalina sulla musculatura della stomaco di rana. Sperimentale, p. 764, 1904.
Finkelnburg R., Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus. D. A. k. M., 91, 1907.
Finotti, Zur Pathologie und Therapie der Leistenhoden nebst einigen Bemerkungen über die großen Zwischenzellen des Hodens. A. Ch., 57, 1897.
Finotti R. e Tedeschi S., Alterazioni delle capsule surren. e pellagra. Rif. med., 1902.
Fiori C., Legatura dell' uretere e suoi esiti. Clinic. Chirurg., Modena.
— L'azione dell' estratto renale e del siero di sangue sottoposti alla nefrectomia bilaterale. Gazz. degli osp., 1903.
— Sull' azione delle iniezioni di sangue venosa emulgente e di emulsioni di parenchyma renale negli animali della stessa specie. Pisa 1903.
— Patologia sperimentale del rene. Il policlinico, 1903.
Fischel A., Untersuchungen über die Wirbelsäule und den Brustkorb des Menschen. Anat. Hefte, 31, p. 463, 1906.
Fischer B., Über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen. V. 22. C. M., 1905.
— Experimentelle Erzeugung von Aneurysmen. D. m. W., 1905.
— Experim. Arterienerkrankungen durch Adrenalininjektionen. M. m. W., 1906.
— Zur Frage der experim. Arterionekrose durch Adrenalininjektion. B. k. W.' 1907.
Fischer, Üb. Veränderungen d. Pankreas u. d. Leber bei Diab. mellitus. V. A., 172, 1903.
Fischer J., Die Schilddrüse und der weibl. Genitalapparat. W. m. P., 1895.
Fischer M. H., Über die Hervorrufung und Hemmung von Glykosurie durch Salze. P. A., 109, 1905.
Fischer Ph. und Hoppe J., Über Pankreon. M. m. W., 1907.
Fischl R., Experimentelle Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation bei jungen Tieren. Z. e. P., I, 1905.
Flächer F., Über die Spaltung des synthetischen dl-Suprarenins in seine optisch aktiven Komponenten. Z. ph. Ch., 58, 3, p. 189—194, 1908.
— The resolution of synthetic suprarenin into its optically active components. Pharm. Journ., 9. Jan. 1909.
Flatau, Die Ovariotomie während der Schwangerschaft. A. G., 82, 1907.
Fleck, Zur Frage der inneren Sekretion von Ovarium und Plazenta. C. G., 29, 1905.
Fleckseder K., Über die Rolle des Pankreas bei der Resorption der Nahrungsstoffe aus dem Darm. A. P. P., 59, 1908.
Fleig C., Essai de préparation d'une antisécrétine. C. r. S. B., 57, II, 795, 1905.
— Les sucs digestifs normaux et les sucs d'hypersécrétions provoqués artificiellement. C. r. S. B., 64, 1908.
Fleiner W., Addisonsche Krankheit mit Nebennierenkrebs. B. k. W., 1889.
— Über die Veränderungen des sympathischen und cerebrospinalen Nervensystems bei zwei Fällen von Addisonscher Krankheit. V. 10. C. M., 1891; D. Z. N., 2, 1892.
— Über den heutigen Stand der Lehre von der Addisonschen Krankheit. Volkmanns Sammlung, Nr. 38, 1892.
— Neuer Beitrag zur Lehre von der Tetanie gastrischen Ursprungs. D. Z. N., 5, 1900.
— Zur Frage der Tetanie bei Magendilatation. A. V., 5, 1901.
— Über die Tetanie gastrischen und intestinalen Ursprungs. M. m. W., 1903.
Fleischmann L., Die Ursache der Schmelzhypoplasien. W. k. W., 1907 und Österr.-ungar. Viertelj. f. Zahnk., 1909.
Fleischmann P. und Davidson H., Über Zytotoxine. Folia serol., I, p. 173, 1908.
Fleisher M. S., Über die Einwirkung von Jodipin und einigen anderen Substanzen auf die durch Adrenalin hervorgerufenen Arterienveränderungen, sowie über die Wirkung sehr großer Adrenalindosen. Ca. P., 20, 1909.
Fleming R. A. and Miller J., A family with Addison's disease. Br. m. J., 28. April 1900.
Flemming, A case of acromegaly. Clin. soc. transact., 23, p. 253, 1890.
Flesch, Über die Hypophysis einiger Säuger. V. d. N. Ä., Magdeburg 1884.

Flint J. M., Reticulum of the Adrenal. An. An., 16, 1899.
— The blood vessels, angiogenesis, organogenesis, reticulum and histology of the adrenal. Johns Hopkins Hospitals Reports, IX, p. 153—229, 1900.
— The Framework of the glandula parathyreoidea. A. J. A., 4, 1905.
— Das Bindegewebe der Speicheldrüsen und des Pankreas und seine Entwicklung in der Glandula submaxillaris. A. A., p. 61, 1903.
Flockemann, Beeinflussung der Ausfallsersch. kastr. Frauen durch Ovarialpräparate. M. m. W., 1901.
Floersheim S., The use of suprarenal capsule in diseases of the lower air passager. Med. Record, 17. November 1900; N. Y. med. J., 14. u. 18. Mai 1901.
— A report of forty-five unpublished cases of hemorrhage treated by the internal administration of the suprarenal capsule. Am. med. News, p. 17, 4. Jan. 1902.
— The status of suprarenal therapy. Med. News, p. 587, 1. April 1905.
Foà P., Contribuzione allo studio della malattia dell' Addison. Riv. chir. di Bologna, 1874 e 1879.
Foà C., Contr. anatomica e sperimentale alla patologia delle capsule surrenali. Arch. p. l. scienze med., 24, Nr. 22, 1900 und 25, p. 437, 1901.
— Sull' innesto delle ovaie e dei testicoli. Riv. gen. d. biol., 1901, und A. i. B., 35.
— Contribution anatomique et expérimentale à la pathologie des capsules surrénales. A. i. B., 35, p. 250, 1901; ibid., 36, p. 237, 1902.
— Sui fattori che determinato la funzione della ghiandola mammaria. A. d. F., 5, 1909.
Foà et Gatin-Gruzewska, Action de l'adrénaline sur la réaction du sang. C. r. S. B., 57, II, p. 145, 1905.
— Influence de la piqûre diabétique sur la réaction du sang. Ibid., p. 144.
Foà et Pellacani, Sur le ferment fibrinogène et sur les actions toxiques exercées par quelques organes frais. Arch. p. l. scienz. med., VII, p. 9, 1883; A. i. B., IV, 1883.
— Interno agli effetti tossici delle diluzione aquose degli organi freschi. A. per le scienz. med., III, p. 24, 1879.
Foderà e Pittau. Studi sull' Hypophysis cerebri. Pathologica. I, 1909.
Foderé F. M., Über den Kropf und Cretinismus. Aus d. Franz. v. Lindmann. Berlin 1796.
Fölger A., Untersuchungen über die pathologische Anatomie der Nebennieren bei einigen Haustieren. Biolog. Ges. in Kopenhagen, 1907; S. A., 21, p. 277, 1909.
Förster, Fall von Markschwamm mit ungewöhnlich vielfacher metastatischer Verbreitung. V. A., 13, p. 271, 1858.
Försterling W., Kasuistische Beitr. z. Kenntnis d. Morbus Addissonii. Diss., Berlin 1898.
Foges A., Zur Hodentransplantation bei Hähnen. C. P., 1898.
— Schwangerschaftshypertrophie der Mammae und Nebenmammae. W. k. W., 1901.
— Zur Lehre von den sekund. Geschlechtscharakteren. P. A., 93, p. 39, 1902.
— Ein Fall von Hermaphroditismus masculinus internus. Beitr. z. G. u. G., Festschr. f. R. Chrobak. Wien 1903.
— Ovarientransplant. in d. Milz. W. k. W., p. 615, 1907 und p. 271, 1908.
— Zur physiolog. Beziehung zwischen Mamma u. Genitale. C. P., 19, 1905; W. k. W., 1908.
Foisy, Nouveau procédé d'anesthésie des tissus enflammés. C. r. S. B., 55, 1903.
Fontanel P., L'Asthénie motrice bulbo-spinale. Thèse de Lyon, 1905.
Formánek E., Action de la choline sur la circulation. Arch. intern. d. Pharm., 10, 1903.
Formánek E. und Eiselt R., Über die therapeutische Wirkung des Nierenextraktes bei chronischer Nephritis. Ibid., XVII, p. 231, 1907.
Formánek und Haškovec, Über die Funktion der Schilddrüse. Klin. Z. u. Streitfr., 9, Wien 1895.
Forschbach J., Parabiose und Pankreasdiabetes. Vorl. Mitt. D. m. W., 1908.
— Zur Pathogenese des Pankreasdiabetes. A. P. P., 60, 1909.
— Behandlung d. Diabetes mellitus mit Zuelzers Pankreashormon. D. m. W., 1909.
Forsyth D., The Parathyroids. Quart. Journ. of med., Vol. I, p. 2, 1908.
— The comparative anatomy, gross and minute, of the thyroid and parathyroid glands in mammals and birds. J. A. P., 42, 1908.
Fossatti G., Di alcuna proprietà dell' estratto etereo dell' urine specie in rapporte al puerperio ed all' allattamento. Ann. Ostetr. Ginec., 28, p. 88.

Foster A., Case of Addison's disease treated with suprarenal extract. Lancet, June 10, 1899.
Foster N. S., Cases of diabetes treated with secretin. J. B. Ch., 2. p. 297, 1907.
— Beobachtungen über die Wirkung des Sekretins bei Diabetes und Betrachtungen über seine Anwendung. M. K., 1907.
Fraenkel A., Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowii. A. P. P., 60, p. 395, Juni 1909.
Fraenkel F., Ein Beitrag zur Therapie des Morb. Add. mit Nebennierenpräparaten. Diss., Berlin 1900.
Fraenkel L., Versuche über den Einfluß der Ovarien auf die Insertion des Eies. V. d. d. Ges. f. Gyn., 1901.
— Zur Funktion des Corpus luteum. A. G., 68, 1902.
— Weitere Mitteilungen über die Funktion des Corpus luteum. C. G., 28, 1904.
— Vergleichende histolog. Unt. über das Vorkommen drüsiger Formationen im interstitiellen Eierstocksgewebe. A. G., 75, p. 433, 190.
— Ovarialantikörper und Osteomalakie. M. m. W., Nr. 25 und 26, 1908.
Fraenkel und Cohn F., Experim. Unters. über den Einfluß des Corpus luteum auf die Insertion des Eies. An. An., 20, 1901.
Fraenkel S., Präparate aus der Nebenniere und Schilddrüse. W. k. W., 1896.
— Beitrag zur phys. Chemie der Thyreoidea. W. m. Bl., Nr. 13—15, 1896.
— Beiträge zur Physiol. und physiol. Chemie der Nebennieren. Ibid., Nr. 14—16, 1896.
— Über Gehirnchemie und die Phosphatide der Gewebe. W. m. W., 1909.
— Gehirnchemie. E. P., 8, 1909.
— Über Lipoide. VI. Mitteilung. Über ein neues Verfahren der fraktionierten Extraktion der Gehirnlipoide. B. Z., 19, 1909.
Fraenkel S. und Allers R., Über eine neue charakteristische Adrenalinreaktion. B. Z., 18, p. 39, 1909.
Fränkel, Stadelmann und Benda, Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. D. m. W., 1901 und Leipzig 1901.
Franchini Guiseppe, Beiträge zum chemischen und histologischen Studium des Blutes bei Acromegalie. B. k. W., 1908.
— Contrib. à l'étude de l'acromégalie. Riv. sper. di fren., 33, p. 888, 1907.
Franchini G. et Giglioli G. J., Encore sur l'acromégalie. Nouv. icon. de la Salpêtrière, Nr. 5, p. 325, 1908.
Francillon M., Essai sur la puberté chez la femme. Thèse de Paris, 1905.
Francis E., Suprarenal extract in Addison's disease. Br. m. J., 2. may 1896.
— A case of haemophilia treated with adrenalin chloride. Ibid., 28. may 1904.
Franck Fr. et Hallion, Recherches sur l'innervation vasomotrice du corps thyroïde. J. d. P. P., X, p. 442—454, 15 mai 1908.
Franke, Akromegalie. Th. M., p. 35, 1896.
Frank und Isaac C., Die Bedeutung des Cholins und des Adrenalins für die Erforschung des Zuckerstoffwechsels. Z. e. P., VII, p. 326, Oktober 1909.
Frankl O., Zur Frage der Plazentartoxine. Gynaek. Rundsch., Bd. 3, H. 3.
Frankl Th., Über den Antagonismus der Chloride der Erdalkalien und des Kaliums gegenüber dem Adrenalin. P. A., 130, 1909.
v. Frankl-Hochwart, Die Tetanie der Erwachsenen. Wien 1891; 2. Aufl. 1907.
— Die Schicksale der Tetaniekranken. W. m. W., 1906 und N. C., Nr. 14, 15, 1906.
— Diskussion über Bergers Fall. Verein f. Psych. u. Neurol., 10. Mai 1904.
— Die Diagnostik der Hypophysentumoren ohne Akromegalie. 16. Int. med. Kongr., Budapest 1909; W. m. W., 1909.
— Über die Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. D. Z. N., 37, p. 455, 1909.
v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, Über die Wirkung des Pituitrins. W. k. W., 1909.
Franz, Aus experimentellen Arbeiten über Adrenalin, seine physiologische Wertbestimmung und Wirkung. M. K., 1907 (Sammelreferat).
— Exstirpation eines großen Nebennierentumors. W. m. W., 1904.
Fredeli, Ricerche sull'azione terap. dell' ovarina in rapp. con una nuova teoria della clorosi. Rif. med., 1896.
Frerichs, Über den Diabetes. Berlin 1884.

Freund H. W., Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane zu anderen Organen. Z. Ch., 18, 1883, L. O., 3, 1898.
— Über Akromegalie. Volkmanns klin. Vortr., Nr. 329/330, 1889.
Freund H., Lokalanästhesie mittelst Eukain-Adrenalin. C. G., 1904.
Freund R., Zur plazentaren Eklampsie-Ätiologie. B. k. W., Nr. 15, p. 682, 1909.
Frey H., On the suprarenal capsules. Todd, Cyclopaedia of Anat. and Physiol., London 1849.
v. Frey, Beiträge zur Kenntnis der Adrenalinwirkung. W. V., 1905.
Freyer O., Zur Kenntnis der von versprengten Keimen der Nebenniere ausgehenden Abdominalgeschwülste etc. Diss., Kiel 1901.
Friedenthal, Zur Wirkung der Schilddrüsenstoffe. M. m. W., 1908.
Friedjung J. K., Erkrankungen der Thymus, Status lymphaticus und plötzliche Todesfälle. Handbuch der Kinderheilk. von Pfaundler und Schloßmann, Bd. III, 2. Aufl., 1910.
Friedland F., Über einen Fall von accessorischen Nebennieren in den beiden Samensträngen. P. m. W., 1895.
Friedleben A., Die Physiologie der Thymus in Gesundheit und Krankheit. Frankfurt 1858.
Friedmann, Rhachitol bei Rachitis. Der Kinderarzt, 1900.
— Über Nebennierensubstanz in der Therapie der Rhachitis. Th. G., p. 283, 1901.
Friedmann E., Die Konstitution des Adrenalins. H. B., 6, 1904; ibid., 8, p. 95, 1906.
Friedmann F., Beiträge zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane. A. m. A., 52, 1898.
Friedmann und Maas, Über Exstirpation der Hypophysis cerebri. B. k. W., 1900.
— Noch einige Erfahrungen über Exstirpation der Hypophysis cerebri und über Transplantation von Carcinom u. Thyreoidea auf die Hypophysis. B. k. W., 1902.
Friedreich, Psammoma kystomatosum haemorrhagicum der Glandula pinealis in Kombination mit Medullarsarkom. V. A., 33, p. 165, 1865.
Frisch A. v., Adrenalin in der urologischen Praxis. W. k. W., 1902.
Frisco, Giorn. internaz. d. sc. med., Napoli 1897.
Fritsche und Klebs, Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. Leipzig 1884.
Fröhlich A., Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. W. kl. Rundschau, 1901.
— Eine neue physiologische Eigenschaft des d-Suprarenins. C. P., 22, 1909.
Fröhlich und Loewi O., Unters. z. Physiologie und Pharmakologie des autonomen Nervensystems. A. P. P., 59, 1908.
Fromaget C., De l'extrait aqueux de capsules surrénales en ophtalmologie. Ann. de la Policl. de Bordeaux, V. 8, p. 613, mars 1898.
Fromme V., Experimentelle Untersuchungen zur parathyreoidalen Insuffizienz in bezug auf Eklampsie und Tetanie mit besonderer Berücksichtigung der antitoxischen Funktionen der Parathyreoideae. M. G. G., 24, 1906.
Frouin A., Sur les variations de la sécrétion du suc intestinal. C. r. S. B., 58, p. 653.
— Action du suc intestinal sur la sécrétion entérique. Ibid., p. 702; C. r., 140, p. 1120.
— Action sécrétoire du suc gastrique sur la sécrétion stomacale. Ibid., p. 887.
— La sécrétion et l'activité kinasique du suc intestinal ne sont modifiés par le régime. Ibid., p. 1025, 1905.
— Sur la présence et l'origine d'acides organiques dans le suc gastrique pur. Ibid., 59, p. 392, 1905.
— Influence des produits de la digestion des albuminoïdes et des sucres sur l'action sécrétoire de l' H Cl sur la sécrétion pancréatique. C. r. S. B., 63, p. 519, 1907.
— Ablation des capsules surrénales et diabète pancréatique. Ibid., 64, p. 216, 1908.
— Sur la possibilité de conserver les animaux après l'ablation complète de l'appareil thyroïdien, en ajoutant des sels de calcium eu de magnésium à leur nourriture. C. r. A., Bd. 148, p. 1622, 1908.
— Sur l'asepsie du suc pancréatique. Arch. int. de Phys., VI, p. 253, 1908.
Froin G. et Rivet L., Adénome des capsules surrénales et l'hypertension dans l'hémorrhagie cérébrale. Gaz. des hôp., Nr. 67, 1906.
Frugoni C., Adrenalin-Glykosurie und ihre Beeinflussung durch das Extrakt und den Saft des Pankreas. B. k. W., 1908.

Frugoni C., La glycosurie adrénalinique et l'influence qu'exercent sur elle l'extrait et le suc pancréatique. A. i. B., 50, p. 209, 1908.
Frugoni C. und Grixoni G., Tubercolosi e tiroide. Riv. crit. clin. med., 10.
— Einfluß der wirksamen Elemente der Schilddrüse auf die experimentellen, tuberkulösen und pseudotuberkulösen Infektionen. B. k. W., 1909.
Frugoni e Stradiotti, Interno alla funzione dell' isole del Langerhans. Lo Sperimentale, 1909 u. A. i. B., 51, p. 186, 1909.
Fuchs, Zur Frühdiagnose der Hypophysistumoren. W. k. W., 1903.
— Die Diagnose des Hypophysentumors. Jahrb. f. Psych., 26, 1905.
Fürbringer, Die Störungen der Geschlechtsfunktionen des Mannes. Nothnagels Handbuch, 19, 3. Teil.
Fürth O. v., Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz in den Nebennieren. Z. ph. Ch., 24, p. 142, 1897; II. Mitt., ibid., 26, 1898; III. Mitt., p. 105, 1900.
— Mahnung zur Vorsicht beim Gebrauche von Nebennierenpräparaten. D. m. W., 1902.
— Zur Kenntnis des Suprarenins. H. B., 1, p. 243, 1901.
— Zur Kenntnis des Suprarenins (Adrenalins). S. W. A., 112, 1903.
— Neuere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der gefäßverengernden Substanz in den Nebennieren. B. C., II, 1903.
— Die Beziehungen der Schilddrüse z. Zirkulationsapparate. E. P., 8, 1909.
Fürth O. v. und Schwarz K., Über physiol. Wirkungen d. Jodothyrins. W. k. W., 1908.
— Über die physiologischen Wirkungen des Jodothyrins und der Schilddrüsenextrakte. V. 25. C. M. Wien, p. 400, April 1908.
— Über die Einwirkung d. Jodothyrins auf d. Zirkulationsapparat. P. A., 124, 1908.
— Über die Natur der blutdruckerniedrigenden Substanzen in den Schilddrüsen. P. A., 124, p. 361, 1908.
— Zur Kenntnis der Sekretine. P. A., 124, 427, 1908.
— Bemerkungen zur Jodothyrinfrage. C. P., 22, 1909.
— Zusatz zu der Abhandlung: Über die Natur der blutdruckerniedrigenden Substanzen in der Schilddrüse. P. A., 125, 1909.
Fuhr, Die Exstirpation der Schilddrüse. A. P. P., 21, 1886.
— Der Kropf im Altertum. V. A., 112, 1887.
Fuhrmann F., Der feinere Bau der Nebenniere des Meerschweinchens. An. An., 24, p. 606, 1904 und Z. w. Z., 78, p. 522, 1905.
Furnivall, On a case of acromegaly etc. Transact. path. soc. London, 49, 1908.
Fusari R., Osservazioni sulle terminazioni nervose e sullo sviluppo delle capsule surrenali. Rendic. d. Accad. dei Lincei, 6, p. 250, 1890 und A. i. B., 16, p. 191, 1891.
— Contribuzioni alla studio dello sviluppo delle capsule surrenali e del simpatico nelle pollo e nei mammiferi. Arch. p. le scienze med., 16, p. 14, 1892 und A. i. B., 18, p. 161—182, 1893.
— Sullo sviluppo delle capsule surrenali. Accad. di sc. med. e nat. di Ferrara, 1893.
— Sullo sviluppo degli organi paratiroide del uomo. Ac. med., Torino, febbr. 1899.

Gabbi, Casi clinici di Morbo dell' Addison Considerazioni sulla Genesi del Pigmento. Rivista clin. di Bologna, p. 569, 1886.
— Forme fruste od incomplete del morbo di Addison. Clin. med. ital., 1899.
Gaglio G., Sul diabete, che segue all' estirpazione del pancreas. Rif. med., 1891.
— Ric. sper. sulle rane int. alle funzione della ipofisi. Acad. Pelorit. Messin., 1900.
— Recherches sur la fonction de l'hypophyse de cerveau chez les grenouilles. A. i. B., 38, p. 117, 1902.
— Influenza della temperatura sulle glucosurie tossiche. A. P. P., p. 224, Suppl. 1908.
Gahmig Max, Über einen Fall von Osteomalakie bei Mäusen. Diss., Leipzig 1907.
Gaillard, L'hyperplasie surrénale dans ses rapports avec l'hypertension artérielle permanente la néphrite chronique et l'athérome. C. r. S. B., 63, p. 569, 1907.
— De l'hyperplasie surrénale etc. Thèse de Paris, 1908.
Gamgee A. und Jones W., Über die Nukleoproteide des Pankreas, der Thymus und der Nebenniere etc. H. B., IV, p. 10, 1903; P. R. S., 71, p. 385, 1903.
Galdi, La glycosuria surrenale. Il Tommasi, 1907.

Galeotti, Z. Kennt. d. Sekretionsersch. in den Epithelzellen d. Schilddrüse. A. m. e., 1896.
Ganghofner F., Über plötzliche Todesfälle im Kindesalter. V. d. N. Ä., 1902.
Ganfini C., Alcune particolarità morfologiche e topografiche delle glandulae suprarenales dell' uomo. Arch. ital. d'anat., IV., F. 1, p. 63—80, 1905.
Garbini G., La structure de la fonction de l'hypophyse dans qq. formes graves, congénitales ou consécutives, de psychopathie. Riv. di pat. nerv., X, p. 449, 1905.
— Contr. clinique et anatomo-pathologique à la connaissance du myxœdème postopérat., avec considérations sur la fonction de l'hypophyse. Ibid., XI, 1906.
Gardner W. and Allen, Azoospermia. Boston med. and Surg. Journ., 134, 1896.
Garnier Ch., Les filaments basaux des cellules glandulaires. Bibliogr. anat., 1897.
— De la structure et du fonctionnement des cellules glandulaires. J. A. P., 1900.
Garnier, Influence de l'adrénaline sur le développement des gangrènes microbiennes. C. r. S. B., 54, p. 1440, 1903.
Garnier M. et Thaon C., Action de l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque. Ibid., 60, p. 285, 1906.
— Recherches sur l'ablation de l'hypophyse. Ibid., 62, p. 659, 1907.
— De l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque. J. d. P. P., 1906.
Garré, Transplantationen in der Chirurgie. V. d. N. Ä., Stuttgart 1906.
Garrod A. E., Pinael cyst. Transact. of the path. society of London, B. 50, p. 12, 1898.
Garrod A. E. and Drysdale J., Haemorrhage into both suprarenal capsules. Ibid., 1898.
Gaskell W. E., On the origin of vertebrates deduced from the study of Ammocoetes. Part. II. The origin of the vertebrates body cavity and excretory organs; the meaning of the somites of the trunk and of the ductless glands. J. o. A. a. P., 27, 1903.
— The contraction of cardiae muscle. Schaefer Textbook of Physiology. II, London 1900.
Gaspero di, Der psychische Infantilismus. A. f. Psych., 1907.
Gatin-Gružewska J., Composition du foie des chiens nourris en vue de la production de la quantité maximale de glycogène. C. r. S. B., 58, p. 423, 1905.
— Influence de la dilution des solutions d'adrénaline sur la disparition du glycogène dans le foie et dans les muscles. Ibid., 60, p. 940, 1906.
Gatin-Gruzewska J. et M. Maciag, L'action de l'adrénaline pure sur le cœur isolé. Ibid., 63, p. 28, 15 janv. 1907 und J. d. P. P., XI, p. 28—31, 1908.
Gatta, Sulla distruzione della ghiandola pituitariae tiroide. Gazz. degli osped., 1896.
Gatti G., Über die von abgesprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. V. A., 144, 1896.
— Der Lecithingehalt der Grawitzschen Nierenstrumen. Ibid., 150, p. 417, 1896.
Gauderer L., Zur Kasuistik der Zirbeldrüsentumoren. Diss., Gießen 1889.
Gauchler et Roussy, Sur un cas d'acromégalie avec lésions associées de toutes les glandes vasculaires sanguines. Rev. Neur., p. 356, 1905.
Gaultier R., Glycosurie expérimentale par destruction étendue de la muceuse duodénale à l'aide d'un caustique. C. r. S. B., 64, 1908.
— Recherches sur la rôle de la tension artérielle dans la production de l'athérome expérimental par l'étude de l'action simultané de l'adrénaline substance hypertensive et de „l'extrait aqueux de gui" subst. hypotensive. Ibid., 64, p. 1150, 1908.
Gaupp E., Anatomie des Frosches. Braunschweig 1901.
Gaussel, Un cas d'acromégalie. Nouv. Icon. de la Salpêtrière, 19, p. 391, 1906.
Gauthier G., Un cas d'acromégalie. Le Progr. méd., p. 1109, 1890; p. 4, 1892.
— Les toxines microbiennes et animales. Paris 1896.
— Localisation, élimination et origine de l'arsénic chez les animaux. Bull. acad. de méd., 1900.
— Fonctions du corps thyr., pathogénie du goitre endémique, du goitre sporadique, du goitre exophtalmique etc. Revue de Méd., 20, 1900.
— La fonction menstruelle et le rut animaux. Bull. ac. méd., 1900.
— Les médications thyroïdiennes. Paris 1902.
— Réactions comparées de l'adrénaline et de la pyrocatéchine avec le permanganate de potasse. C. r. S. B., 66, p. 857, 1909.
— Remarques sur la réaction d'Ehrmann. Ibid., 67, p. 426, 1909.
— Application de la réaction d'Ehrmann à la mise en évidence de l'adrénaline dans les surrénales de la grenouilles. C. r. S. B., 67, p. 490, 1909.

Gautrelet J., Présence de la choline dans certains glandes. Action de leur extrait sur la glycosurie adrénalinique. Ibid., 64, p. 174, 1908.
— Mécanisme de l'action hypotensive de certains glandes. Ibid., p. 176, 1908.
— Choline et glycosurie adrénalique. C. r. S. B., 65, p. 173—174, 1908.
— La choline dans l'organisme antagonisme des appareils chromaffine et cholinogène. Ibid., 65, p. 448, 1908.
— Du rôle hypotenseur de la choline d. l'organisme. C. r. A., 148, 1909.
— La choline, son rôle hypotenseur dans l'organisme. J. d. P. P., XI., p· 227, 1909.
Gautrelet J. et Thomas L., Le sérum normal neutralise la glycosurie adrénalique. C. r. S. B., 66, p. 438.
— L'ablation des surrénales supprime la glycosurie adrénalique, et glycosurée phloridzine. Ibid., 66, p. 798, 1909.
— La respirations après ablation des surrénales. C. r. S. B., 66, p. 1042.
— La choline dans le sérum de chien de capsulé. Ibid., 66, p. 1090, 1909.
— Contribution à l'etude du cœur est de la pression artérielle chez le chien décapsulé. Ibid., 67, p. 231, 1909.
— Chez le chien décapsulé, l'excitation du splanchnique ne produit pas de glycosurie. Ibid., p. 233.
— Action hypotensive du sérum de chien privé de surrénales. C. r. A,, 149, 12 juillet 1909.
Gautrelet J. et Thuan, Influence de la polypnée sur la glycosurie adrénalique. C. r. S. B., 64, 1908.
Gayme, Essai de pathogénie basedowienne. Dauphiné médical, Nr. 8—9, 1899.
Gebhard, Menstruatio praceox in Veits Handb. d. Gynäkologie, 3, 1, 1898.
Geddes A. G., Examination of an acromegalic subject. Edinb. med. Journ., 1909.
Geis, The Parathyroid glands. Annals of Surg., 47, p. 532, 1908.
Gellé E., Du retentissement des lésions canaliculaires sur le parenchyme pancréatique et leur importance dans la genèse du diabète. J. d. P. P., IV, p. 645.
Gemelli A., Contr. alla conosc. d. struttura d. ghiand. pituitaria. Bull. Soc. med., Pavia 1900.
— Nuove ric. sull' anatomia e embriologla dell' ipofisi. Ibid., 1903.
— Structure du feuillet juxta-nerveuse d. la portion glandulaire de l'hypophyse. Ibid., 55, 1903.
— Contribution à la physiologie de l'hypophyse. A. d. F., III, nov. 1905.
— Les processus de la sécrétions de l'hypophyse des mammifères. A. i. B., 47, 1907.
— Nouvelle contribution à la connaissance de la fonction de l'hypophyse. Societa milanese di medicina e biologica, 13 dec. 1907.
— Ulteriori contrib. alla conosc. della funz. d. ipofisi cerebrale. Rif. med., 1908.
Georgiewsky K., Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den tierischen Organismus. Z. k. M., 33, 153, 1897.
Georgopulos, Exp. Beitr. z. Frage d. Nierenwassersucht. Z. k. M., 60. 1906.
Gentès L., Morphologie et structure des îlots de Langerhans chez quelques mammifères; évolutions et signification des îlots en général. Thèse de Bordeaux.
— Ilots de Langerhans du Pancreas du chien. C. r. S. B., 54, 535 und ibid., 55, 334.
— Note sur la structure du lobe nerveux de l'hypophyse. C. r. S. B., 55, 1903.
— Lobe nerveux de l'hypophyse et sac vasculaire. Ibid., 5 mars 1907.
— L'hypophyse de vertébrés. C. r. S. B., 63, 1907.
— La glande infundibulaire des vertébrés. Ibid., 3 juillet 1907.
Gerber H., Nebennierencarcinom mit in den rechten Vorhof reichender Geschwulst. Thrombose der Vena cava. W. m. W., 1904.
Gerhardt D., Über die Wirkungsweise d. blutdrucksteigernden Substanzen der Nebennieren. A. P. P., 44, 1900.
— Diskussionsbemerkung zum Vortrage von Kocher. V. C. M., 1906.
Gerhardt und Schlesinger W., Über Kalk- und Magnesiumausscheidung beim Diabetes. A. P. P., 42, 1899.
Gerhartz H., Geschlechtsorgane und Hunger. B. Z., 2, p. 154, 1906.
— Rudimentärer Hermaphroditismus bei Rana esculenta. A. m. A., 65, 1905.

Gerhartz H., Zur Physiologie des Wachstums. B. Z., 12, p. 97, 1908.
— Männliche Geschlechtsorgane in Oppenheimers Handb. d. Bioch., III, 1, 1909.
Gessard, Sur le pigment des capsules surrénales. C. r. A., 138, 1904.
Getrowa S., Über die Thyreoidea von Cretinen und Idioten. Diss., Bern 1905.
— Über die Glandula parathyreoidea. V. A., 188, 1907.
Ghedini G., Untersuchungen über die Wirkung einiger Organextrakte. C. f. B., 34, p. 721, 1903.
— Contrib. alla anat. patol. del pancreas. Rif. med., 933, 1904.
— Adipose non-douloureuse. Gaz. degli osp., p. 1639, 1907.
Ghedini e Mascherpa, Sulla glicosuria adrenalinica. Acc. med. Genova, aprile 1909; Pathologica, I, Nr. 12, 1. Mai 1909.
Ghika C., Etude sur le thymus. Thèse de Paris, 1901.
Giacomini E., Sulle terminazioni nervose nelle capsuli surrenali degli uccelli. R. Accad. dei Fisiocritici di Siena. Nov. 1897; A. i. B., 29, p. 482—483, 1898.
— Sopra la fine struttura delle capsule surrenali degli Anfibii. Ibid., 1898.
— Brevi osservazioni intorno alla minuta struttura del corpo interrenale e dei corpi soprarenali dei selaci. R. Ac. dei Fisiocritici di Siena, 10, p. 835, 1898.
— Sopra la fina struttura delle capsule surrenali degli Anfibii e sopra i nidi cellulari del simpatico di questi vertibrati. Contributo alla morfologia del systema delle capsule surrenali, 1902.
— Sull' esistenza delle sostanza midollare nelle capsule surrenali dei Teleostei. Monit. zool. ital., anno 13, p. 182—189, 1902; Ibid., 13, 7, 1903.
— Contributo alla conoscenza delle capsule surrenali nei ciclostomi. Sulle capsule surrenali dei Petromizonti. Ibid., p. 1—20, 1902.
— Contributo alla conoscenza delle capsule surrenali dei Ganoidi e particolarmente sulle esistenza della loro sostanze midollare. Ibid., anno 15, p. 19—32, 1904.
— Contributo alla conoscenza delle capsule surrenali dei Ciclostomi. Sulle capsule surrenali dei Missinoidi. R. Accad. delle sc. dell' Istituto di Bologna, 29 maggio 1904.
— Contributo alla conoscenza del sistema delle capsule surrenali dei Telostei. Sulla sostanza midollare (organi soprarenali o tessuto cromaffine) di Aiurus catus. R. Accad. delle Sc. dell' Istituto di Bologna, p. 183—189, 1905.
— Sulle capsule surrenali e sul simpatica dei Dipnoi. Ricerche in Protopterus tanectens. Rendiconti della R. Acc. dei Lincei, Vol. XV, 1° sem., sér. 5ª, fasc. 7°, 1906.
— Il sistema interrenale e il sistema cromaffine (sistema feocromo) nelle anguilla adulte, nelle cieche e nei leptocefali. R. Accad. d. Science di Bologna. 24 Maggio 1908.
— A propos de l'action physiologiques des capsules surrénales. Biol. méd. Ann., 6, p. 133—158, 1908.
Giannelli L. e Giacomini E., Ricerche istologiche sul tubo digerente dei rettili 3 nota. Intestina media e terminale, fegatopancreas. Acc. d. Fisiocritici di Siena, 1896.
Giannelli L., Sullo sviluppo del pancreas. R. Acc. dei Fisiocritici Siena, ser. 4, 10, 1898.
— Sul valore morfologico degli accumuli di Langerhans. Ibid., 12, 1900.
— Sulla disposizione degli accumuli di Langerhans nel Pancreas degli anfibi urodeli. R. Acc. dei fisiocritici Siena, 1899 u. Monit. Zool. Ital., 12, p. 207, 1900.
— Pancreas interepatico negli anfibi urodeli. Monit. Zool. Ital., 10, Suppl., 1899.
— Ricerche istologiche sur pancreas degli uccelli. Monit. zool. ital., 13, 1902.
Giard A., De l'influence de certains parasites rhizocéphales sur les caractères sexuels extérieurs de leur hôte. C. r. A., 103, p. 84, 1886.
— Sur la castration parasitaire chez l'Eupagurus Bernhardus Linné et chez la Gebià stellata Montagu. Ibid., 104, p. 1113.
— Sur un Copépode (Cancerilla tubulata Dalyell) parasite de l'Amphiura squamata, Delle Chiaje. Ibid., 104, p. 1189.
— Sur la castration parasitaire de l'Hypericum perforatum par la Cecidomya hyperici Bremi et par l'Erysiphe Martii Leo. Ibid., 109, p. 324.
— Sur la castration parasitaire de Typhlocyba par une larve d'Hyménoptère et par une larve de Diptère. Ibid., 109, p. 708.
— Comment la castration agit-elle sur les caractères sexuels secondaires? C. r. S. B., 56, p. 4, 1904.

Giard et J Bonnier, Sur la philogénie des Bopyriens. C. r. A., 104, p. 1309.
Giard A. et A. Julie, La castration parasitaire et ses conséqu. biologiques. Rev. gén. de sciences, ann. V, Nr. 15, 26 août 1904.
Gibbes, On some points in the minute structure of the pancreas. Quat. Journ. of microsc. science, 24, 183, 1884.
Gibelli C., La funzione delle capsule surrenali in rapporto col processo di riparazione delle fratture e coll' etiologia dell' ulcera gastrica. Pathologica, I, p. 131, 1909.
Gierke E., Das Glykogen in d. Morphologie des Zellstoffwechsels. Zieglers Beitr., 37, p. 516, 1905.
— Das chromaffine System und seine Pathologie. L. O., 10, p. 503, 1906.
— Über Knochenmarksgewebe in der Nebenniere. Ziegl. Beitr., Festsch. Arnold, 1905.
— Die Persistenz und Hypertrophie der Thymusdrüse bei Basedowscher Krankheit. M. m. W., 1907.
— Drüsen mit innerer Sekretion. Handb. d. path. Anat. von Aschoff, 2, p. 751, 1909.
Gigon A., Die Menge des aus Eiweiß entstehenden Zuckers beim Diabetes. D. A. k. M., 97, p. 376, 1904.
— Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. III. Mitteilung. Z. k. M., 63, 1907.
Gilbert et Carnot, L'opothérapie. Paris 1898.
Gilbert et Castaigue, Infection thyroïdienne et goitre exophtalmique. C. r. S. B., 51, p. 463, 1899.
Gildersleeve N., A study of the properties of the serum of rabbits treated with the adrenal glands and erythrocytes of guinea-pigs. Univ. of Pennsylvania, Med. Bull., 17, p. 183; Ref. B. C., III, p. 169.
Ginsburg, Contr. to the anat. of parathyroid bodies. Un. Pennsylv. med. Bull., jan. 1908.
Gioffredi C., La distruzioni dell' adrenalina nel' organismo. Arch. Farmac., VI, p. 145, 1907.
Gioffredi C. e Ziino A., Contr. alla pathologia del Morbo di Addison. Rif. med., 1895.
Giordoni, Diagnostic des tumeurs de l'hypophyse par la radiographie. Thèse Paris, 1906.
Gizelt A., Einfluß des Darmextraktes und des Pepton Witte auf die Harnsekretion. P. A., 123, 1908.
Giuffrida-Ruggeri, Considerazioni antropologiche sull' infantilismo e conclusioni relative all' origine delle varietà umane. Monit. zool. ital., Apr./Mai 1903.
Gläser, Untersuchungen über Cholesteatome und ihre Ergebnisse für die Lehre von der Entstehung der Geschwülste. V. A., 122, 1899.
Glaserfeld Bruno, Die Epithelkörperchen und ihre Beziehungen zur Pathogenese der Tetanie. B. k. W., 1909.
Glässner K. und Pick E. P., Über d. Ausscheidung d. Adrenalins. V. 25. C. M., 1908.
— Unters. üb. d. gegenseitige Beeinflussung v. Pankreas und Nebennieren. Z. e. P., 1909.
Gley E. Détermination de la toxicité du sérum sanguin chez les chiens thyroïdectomisés. A. d. P., p. 283, 1894; 771, 1895.
— Sur les effets de l'exstirpation du corps thyroïde. C. r. S. B., 1891.
— Note sur les fonctions de la glandule thyroïde chez le lapin etc. C. r. S. B., p. 843, 1891.
— Sur le diabète alimentaire chez les animaux privé du pancréas. Ibid., 752, 1891.
— Des effects de la thyroïdectomie. Remarqu. à Moussn. Ibid., 1892.
— Des troubles tardifs consécutifs à la thyroïdectomie chez le lapin. Ibid., p. 666, 1892.
— Action d'un liquide extrait du pancréas sur les chiens diabétiques. A. d. P., 753, 1892.
— Effets de la thyroïdectomie chez le lapin. Ibid., 1892.
— Nouvelles recherches sur les effets de la thyroïdectomie chez le lapin. Ibid., 1892.
— Contr. à l' étude des effets de la thyroïdectomie chez le chien. Ibid., 1892.
— Remarques sur quelques travaux de la phys. de la glande thyroide. Ibid., 1892.
— Glandes et glandules thyroïdes du chien. Ibid., p. 217, 1893.
— Nouvelle preuve de l'importance fonctionelle des glandules thyroïdes. Ibid., p. 396.
— Accidents consécutifs à la thyroïdectomie chez deux chèvres. Ibid., p. 453, 1894.
— Les résultats de la thyroïdectomie chez le lapin. Ibid., 1893.
— La question des rapports entre la rate et la glande thyroïde. Ibid., 1894 u. 1895.

Gley E., Des effets de l'exstirpation des glandules parathyroïdes chez le chien et le lapin. Ibid., p. 18, 1897.
— Bemerkungen über die Funktion d. Schilddrüse. P. A., 66, 1897.
— Glande thyroïde et thymus. C. r. S. B., 66, p. 1017, 1909.
— Resumé des preuves des relations qui exist entre la glande thyroïde et les glandules parathyroïde. V. Physiol. Kongr. Turin. Progr. méd., p. 251, 1901.
— Essais de philosophie et d' histoire de la biologie. Paris 1900.
— Données exp. sur les corrélations fonctionelles chez les animaux. Ann. biol., I, p. 313.
Gley et Charrin, Diabète expérimental. C. r. S. B., 836, 1893.
Gley et Langlois, Sur l'antagonisme réciproque de sécrétion déversés dans le sang par divers glandes. C. r. S. B., p. 109, 1898.
Gley et Nicolas, Recherches sur les modif. histologiques etc. Ibid., p. 216, 1895.
Gley et Phisalix C., La nature des glandules thyroïdiennes des chiens. C. r. S. B., 1893.
— Sur les effets de la thyroïdectomie chez la salamandre. Ibid., 1894.
— Sur la fonction des glandules thyroïdes. Congr. med. int. Rome, 1894.
Glikin W., Zur biologischen Bedeutung des Lecithins. B. Z., VII, p. 286, 1907.
Gluck Th., Thymuspersistenz bei Struma hyperplastica. B. k. W., 1894.
Gluziński, Physiologische Wirkung der Nebennierenextrakte. W. k. W., 1895.
— Sur la toxicité de l'extrait des capsules surrénales. Przelgrad lek., 2. März 1895.
— Einige Bemerk. z. klin. Bilde des Klimakteriums. W. k. W., 1909.
Gluziński und Lemberger, Einfluß der Schilddrüsenbehandlung beim gesunden Menschen. C. i. M., 1897.
Godall A., The postnatal change in the thymus of guineapigs. J. o. P., 32, p. 191, 1905.
Godard, Recherches sur les monorchides et les cryptorchides chez l'homme. C. r. S. B., mars 1856 und Ibid., 1857.
Godart, Recherches sur la transplantation de la glande thyroïde. Journ. d. méd. Bruxelles, 49, 1894.
Göbelt, Versuche über Transplantation des Hodens in d. Bauchhöhle. C. a. P., 9, 1898.
Görl, Ein neues Feld für Radiotherapie (Strumenbehandlung). M. m. W., 1905.
Goetze J., Physiologie und Pathologie der Nebennieren. Diss., Berlin, 1897.
Götzl und Erdheim, Zur Kasuistik der trophischen Störungen bei Hirntumoren. Z. H., 1905.
Goldberg, Der Einfluß der Schilddrüsenexstirpation auf die Entwicklung junger Tiere. Podwyssozki' Arch. f. Path., 8, p. 912, 1897.
Goldberg B., Das Prostatasekret bei d. Prostatahypertrophie. Folia urolog., 1907.
Goldschmidt A., Anwendung des Nebennierenextraktes in der Therapie der Nasen- und Halskrankheiten. Monatschr. Ohrenhk., p. 358, 1902.
— Beit. z. Kenntnis der Pathologie d. menschl. Nebenniere. D. A. k. M., 98, 1909.
Goldschmidt B., Unters. üb. d. Vorkommen v. alim. Glykosurie bei M. Basedowii. Diss., Berlin 1896.
Goldschmidt S., Materialien zu einer Monographie über Nebennieren und Nebennierentherapie. Diss., Halle, 74 pp., 1904.
— Adrenalin in der Urologie. D. m. W., 1902.
Goldstein L., Die Krankheiten der Nebennieren. Zuelzers Handbuch, 1894.
Goldzieher und Molnar, Beiträge zur Frage der Adrenalinämie. W. k. W., 1908.
— Pathologie der Nebennieren. Orvosi Hetilap, Nr. 16, 1908.
Golodetz L., Neue Reaktionen für Cholesterin und Oxycholesterin. Chem.-Ztg., 1908
Goltz, Einfluß des Nervensystems auf die Vorgänge während der Schwangerschaft. P. A., 9, 1874.
Gomès, De l'opothérapie ovarienne. Thèse de Paris 1898.
Gomez Ocaña, Nuevos hechos y viejas kysotesis sobre et aparato tireideo. Riv. iberoamer. d. sc. med., 1899, Ref. J. d. P. P., I, 1899.
— Sur les secrétions internes des glandes. Phys. Congr., Brüssel 1904.
— Assoc. font. entre thyroïde et les testic. on les ovaires. Madrid 1904 (spanisch).
Gonin, Du tractement de l'urémie par les inj. souscout. de néphrine. Lyon. Med., 1894.
Gontier de la Roche, Modification histol. du pancréas après exclusion partielle chez le cobaye. Biol. anat., 11, 232, 1902 und Thèse de Lyon, 1903.

Gontscharnkow, Über die Herstellung eines für die Schilddrüse spezifischen Serums. C. a. P., XIII, p. 121, 1902.
Goodsir J., On the suprarenal, thymus and thyroid bodies. Philos. Trans. R. Soc., p. 633—641. London 1846.
Gordeeff J. M., Die sekretorische Arbeit der Magendrüsen bei verschiedenen Speisesorten. Arb. d. Ges. russ. Ärzte, Nov. 1905.
Gottlieb R., Beitr. z. Physiologie und Pharmakologie der Pankreasfunktion. A. P. P. 33.
— Über die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten an thyreoidektomierten Hunden. D. m. W., 1896.
— Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. A. P. P., 38, p. 99—112, 1896 und ibid., 43, p. 286, 1899.
— Über Herzmittel und Vasomotorenmittel. V. 19. C. M. 1901.
Gottschalk S., Fall von akzessorischer Nebenniere im Ligamentum suspensorum ovarii bei einer Erwachsenen. Z. G. G., 38, p. 332, 1898.
— Über die Kastrationsatrophie der Gebärmutter. C. G., 1896.
Gottschau M., Über die Nebennieren der Säugetiere und des Menschen. W. B., p. 454—462, 1882.
— Struktur und embryonale Entwicklung der Nebennieren bei Säugetieren. A. A., p. 412—488, Jg. 1883.
— Über die Nebennieren der Säugetiere. Biolog. C., III, p. 565—576, 1883.
Gottstein, Versuche zur Heilung der Tetanie m. Implant. v. Schilddr. D. Z. N., 6, 1895.
Gouget A., Maladie bronzée. Bull. de la Soc. anat., 5, p. 77, 11 juillet 1897.
— Saturnisme expérimental. Hypertrophie considérable des capsules surrénales Sclérose aortique. C. r. S. B., 55, p. 1659 und 1953.
— Injections d'adrénaline et sérum athéromatogène. C. r. S. B., 66, p. 375, 1909.
Gouinet et P. Andenard, Fonction du thymus chez les bovidés. Ibid., 60., p. 342—344.
Gourfein, Recherches physiologiques et chemiques sur une substance toxique, extraite des capsules surrénales. Rev. med. de la Suisse rom., XV, 10, p. 513, 1895.
— Contribution à l'étude pathologique des capsules surrénales. Ibid., janvier 1895.
— Recherches physiologiques sur la fonction des glandes surrénales. Ibid., XVI, 3, p. 113, 1896.
— Sur une substance toxique extraite des capsules surrénales. A. gén. de méd., p. 500, 1895; C. r. A., 121, p. 311, 1895.
— La rôle de l'autointoxication dans le mécanisme de la mort des animaux décapsulés. Ibid., 125, p. 188, 1897; C. P., p. 423, 1897.
— Trav. du Labor. de Phys. de l'Univers. de Genève, 1900.
Gourlay, The proteids of the thyroid and the spleen. J. o. P., 16, 1894.
Gräfenberg E., Eine Nebennierengeschwulst der Vulva als eine Metastase eines malignen Nebennierentumors der linken Seite. V. A., 194, p. 13—32, 1908.
Graeser, Adrenalin gegen Darmblutung bei Typhus. M. m. W., 1903.
Graf R. und Landsteiner K., Versuche über die Giftigkeit des Blutserums bei Eklampsie. C. G., 1909.
Grafts L. M., Glandes à sécrétion interne et le métabolisme. J. A. M. A., 1908.
Gramegna A., Un cas d'acromégalie traité par Radiothérapie. Rev. Neurol., 1909.
Grandclément, Comment et dans quel cas faut-il employer d'adrénaline pour guérir le glaucome sans opération. Lyon. méd., 37, 2, 1905.
Grandry M., Sur la structure de la capsule surrénale. J. A. P., 4, 225 und 389, 1867.
Grant-Laehlan, L'opothérapie contre l'hémophilie. Lancet, 5 nov. 1904.
Grassi e Munaron, Rendic. d. R. accad. dei Lincei, Vol. XII e XIII, 1903/04.
Gratiolet P., Système veineux des reptiles. L'Institut, 16 févr. 1853.
— Veine porte du rein dans les oiseaux. Ibid., p. 386, 16 nov. 1853.
— Note sur les effets qui suivent l'ablation des capsules surrénales. C. r., A. 43, p. 468, Sept. 1856; A. de Méd., 1856.
Graupner R., Malignes Hypernephrom mit hyaliner Degeneration. Ziegl. B. 24, 1898.
Graves W., Über Lückenbildung zwischen den einzelnen Zähnen, ein frühdiagnostisches und bisher wenig bekanntes Zeichen der Akromegalie. M. f. Psych., p. 18, 1904.
Grawitz P., Die sogen. Lipome der Niere. V. A., 93, 1883.

Grawitz P., Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe. A. k. Ch., 30, 1884.
— Über Wachstumsstörungen bei Kretinismus. D. m. W., 1885.
Gray A. M. H., On the developement of the ductless glands in the chick. Philos. Trans. R. Soc., p. 205—309, London 1902; Sem. méd., 1902.
— A Case of Myxoedema with Unusual features. P. R. S., Dec. 1907.
Grazia F. de, Ricerche di ricambio nel diabete insipido. Rif. med., Bd. 23, Nr. 29.
Greco, Nuova entità clin. geroderma genito distrofico. Riv. pat. nerv. 1898.
Green E. and Moore, Report of a case of Addison's disease. New Y. med. Rec., 1902.
Greenhord E. H., On Addison's disease. London 1866.
Greer J. and Wells G. H., The absense of adrenalin in malignant renal hypernephromas. A. int. Med., IV, p. 291, 1909.
Gregor, Über die Unschädlichkeit der Verfütterung großer Mengen von Thyreoidea an Kinder. Monatsch. f. Kinderh., I, p. 318, 1902.
Gregoire, Physiologie du corps thyroïde. Press. méd., p. 162, 1901.
Grenet et Tanon, Acromégalie et diabète. Soc. de Neurol., 1907; Rev. neurol., p. 84.
Grey E. G. and de Santelle, The relations of the thyroid glands the glycosurie. J. e. M., p. 659, 1909.
Griffiths, The results upon the testicle of ligature or division of the vas deferens. Lancet, April 1895.
Grigorieff, Die Schwangerschaft bei Transplantation d. Eierstöcke. C. G., 1897.
Grimani E., Sugli effetti del trapianto del timo e sulle correl. funtim. fra testicolo e timo. Arch. d. anat. patol., I, 1906; Ref. Bph. C., I, 1569.
Grober J., Über den Einfluß von Muskelarbeit und Außentemperatur auf das Maß der alimentären Glykosurie. D. A. k. M., 95, p. 137, 1908.
Grober, Massenverhältnisse d. Herzens bei künstlich. Arterienstarre. W. k. W., 1907.
— Zum erblichen Auftreten der Basedowschen Krankheit. M. K., 1908.
— Adrenalinerkrankung der Kaninchenleber. C. i. M., 1908.
Groschuff K., Bemerk. zu der Mitteilung von Jacoby usw. An. An., 12, p. 20, 1896.
— Über das Vorkommen von Thymussegm. der vierten Kiementasche beim Menschen. Ibid., p. 161, 1900.
Grosglick S., Zur Frage über die Persistenz der Kopfniere der Teleostier. Z. A., Jahrg. 9, Nr. 219, p. 196—198, 1886.
— Zur Morphologie der Kopfniere der Fische. Ibid., 8, p. 605—611, 1885.
Gross E., Beziehungen der Tetanie z. weiblichen Sexualapparat. M. m. W., 1906.
— Zur Funktionsprüfung des Pankreas. D. m. W., 1909.
Grube K., Über chemische Korrelationen im Organismus. M. K., 1909.
Gruber W., Untersuchungen einiger Organe eines Kastraten. A. A. P., p. 463, Jahrg. 1847.
Grünbaum O. F. F., A note of the effect of the administration of suprarenal gland by the mouth in health and disease. J. o. P., 24, 2, p. 24, 1899.
— Suprarenal gland extract as a haemostatic. Brit. m. Journ., Nov. 1900.
Grynfeltt E., Sur le corps interrénal des Plagiostomes. C. r., A. 135, p. 439—441, 1902.
— Structure des corps suprarenaux des Plagiostomes. Ibid., 135, p. 373, 1902.
— Vascularisation des corps surrénaux chez les scillium. C. r. S. B., 1902.
— Recherches anatomiques et histologiques sur les organes surrénaux des Plagiostomes. Bulletin scientifique de la France et de la Belgique, 38, p. 1—137, et Thèse de Paris, 1903.
— Notes histol. sur la capsule surrénale des amphibiens. J. A. P., 40, p. 180, 1904.
— Sur la capsule surrénale des amphibiens. C. r., A. 137, p. 77—78, 1903.
— Sur la capsule surrénale des amphibiens. Paris 1904.
— Les organes chromaffines Montpellier méd., 1903.
Gualdrini, Dell' emostasi nella chirurgia epatica e nuovo contributo col cloruro di Adrenalina. Gazz. d. osped., p. 259, 1904.
Guarnieri et Marino-Zuco, Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'extrait aqueux des capsules surrénales. A. i. B., 10, 1888 u. M. U., 14, p. 59, 617, 1892.
Guarnieri et Magini, Etude sur la fine structure des capsules surrénales. A. i. B., 10, 1888.
Guay, Essai sur la pathogénie de la maladie d'Addison. Thèse de Paris, 1893.
Gubler, Fall von akuter maligner Akromegalie. Korrespbl. f. Schweiz. Ä., 30, 1900.

Güntz L., Einfluß der Kastration auf den respirator. Stoffwechsel. Z. Ch., 44, 1908.
Gürber, Üb. d. Einfl. des Thyreodins auf den Stoffwechsel. W. B., 1896.
— Über die wirksame Substanz der Nebenniere. M. m. W., 1897; W. B., 1897.
— Zur Kenntnis der wirksamen Substanz der Nebenniere. C. P., 1898.
Guermonprez, Contribution à l'étude de la maladie bronzée d'Addison. Thèse Paris, 1875.
Guerrini G., Sur les fines modifications de structure de quelques organes dans le cours de la fatigue (fou, rein, hypophyse, capsules surrénales). A. i. B., 49, p. 161—170, 1908.
— Sulla funzione della ipofisi. Speriment., 58, p. 837, 1904.
— Sur une hypertrophie secondaire expérimentale de l'hypophyse. A. i. B., 43, 1905.
— Über die Funktion der Hypophyse. C. a. P., 16, 1905.
Guiart, Etude sur la glande thyroïde, dans la série des vertébrés. Steinheil, Paris 1896.
Guieysse A., La capsule surrénale chez la femelle du cobaye en gestation. C. r. S. B., 51, p. 898, 18 novembre 1899.
— La capsule surrénale du cobaye. J. A. P., 37 und Thèse de Paris, 1901.
Guihal E., Le syndrome addisonienses. Gaz. des Hôp., 1901.
Guillain et Alquier, Etude anatomopathologique d'un cas de maladie de Dercum. A. m. e., p. 680, sept. 1906.
Guinard L. et Martin E., Action de l'extrait capsulaire de l'homme sain sur le rythme du cœur et sur la respiration. C. r. S. B., p. 96 et 98, 4 février 1899.
— Action cardio-vasculaires du suc thyroïdien. Ibid., p. 161, 4 mars 1899.
— Contrib. à l'étude des effets du suc surrénal. J. d. P., I, 744, 1899.
Guinder, Über Nierendekapsulation bei Eklampsie. M. m. W., 1908.
Guinon, Un cas d'acromégalie à début récent. Nouv. Icon. de la Salp., 3, p. 161, 1890.
— Infantilisme. Soc. de Pédiatrie, 10 mai 1901.
Guizetti P., Modificazioni del glicogene delle paratiroidi umane nelle malattie. Atti Soc. ital. Progress. Sc., 1. Riun., Parma, p. 283—84.
Gulbenk, Deux cas de maladie d'Addison traités avec succés par l'adrénaline. Bull. gén. thérap., 150, p. 88, 1905.
Gulcke N., Verhalten der Nebennieren bei kongenitaler Syphilis. V. A., 173, 1903.
Gull, A cretinoid state supervening in adult life in women. Transact. clin. soc. London, 1874 und Br. m. J., 1. Nov. 1873.
Gullan A. G., Exophtalmic goitre. Lancet, September 5th, 1908.
— A Contribution to the discussion on Exophtalmic goitre, with spezial Reference to the antithyroid Treatment. Liverpool Med.-Chirurg. Journ., July 1908.
Gullan A. and Gordon, Two cases of Addison's disease and the effect of the administration of suprarenal extract. Lancet, 19. August 1905.
Gulli V., Il diabete surrenale. Gl' Incurabili, 1905.
Gurewitsch R., Über die Wirkung des Jodkaliums auf die Pulszahl. Diss., Basel 1907.
Gutmann, Beitr. z. Pathologie d. Pankreas bei Diabetes. V. A., 172, p. 493, 1903 und 177. Suppl., p. 128, 1904.
Guttmann P., Addisonsche Krankheit. Eulenburgs Real-Encyclopädie, 3. Aufl.
— Über die Addisonsche Krankheit. Diss., Berlin 1868; D. m. W., 1885.
Gutzeit R., Ein Teratom der Zirbeldrüse. Diss., Königsberg 1896.

Haas L., Über die Addisonsche Krankheit. Diss., Würzburg 1862.
Haberer v. H., Experiment. Verlagerung der Nebenniere in die Niere. A. k. Ch., 86, 1908.
— Exp. Unters. üb. Nierenreduktion u. Funktion d. restierenden Parenchyms. M. G. M. C., 17, 1907.
Haberer v. und Störk, Beitrag zur Marksekretion der Nebenniere. W. k. W., Nr. 9, p. 305 und p. 338, 1908.
Haberern J. P., Physiol. norm. et path. de la prostate. Congr. intern. d'urolog., II, 1908.
Haberfeld W., Die Rachendachhypophyse. Zieglers B., 46, p. 133, 1909.
Haberfeld W. und Schilder C., Die Tetanie der Kaninchen. M. G. M. C., 20, 1909.
Hackert H., Morbus Addisonii. Diss., Jena 1884.
Hagenbach E., Exp. Studien üb. d. Funktion d. Schilddrüse und der Epithelkörperchen. M. G. M. C., 18, 1907.
— Schilddrüsen und Epithelkörperchen. M. K., 1908.

Hahn G., Über die Wirkung der Nebennierenpräparate speziell des Adrenalins mit besonderer Berücksichtigung der Oto-, Rhino-, Laryngologie. Diss., Leipzig 1903.
Halász, Beitr. z. Kennt. d. hist. Veränderungen des Pankreas bei Pankreasdiabet. C. f. norm. u. path. An., I, 1904.
Halberstädter, Die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Ovarien. B. k. W., 1905.
Halban, Über den Einfluß der Ovarien auf die Entwicklung des Genitales. M. G. G., XII, p. 496, 1901.
— Ovarium und Menstruation. S. W. A., 110, p. 71, 1901.
— Die Entstehung der sekundären Geschlechtscharaktere. A. G., 70, 1903; W. k. W., Nr. 28, 1903.
— Schwangerschaftsreaktionen der fötalen Organe und ihre puerperale Involution. Z. G. G., 53, 1904.
— Die innere Sekretion von Ovarium und Placenta und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdrüse. A. G., 75, 1905.
Halle W., Über die Bildung des Adrenalins im Organismus. H. B., VIII, 1906.
Haller Albert v., Elementa physiologiae corp. humani. Bernae, 1765.
Haller B., Über die Urniere von Acanthias. Morph. Jahrb., 29, 1901/2.
— Unters. über Hypophyse und Infundibularorgane. Ibid., 25, 1896.
— Über die Hypophyse niederer Placentalier. A. m. A., 74, 1909.
Halliburton, Report of chemic investigation of the tissus and organs from cases of myxoedema in man and animals. Report on myxoedema, London 1888.
— The physiol. effect of estracts of nervous tissues. J. o. P., 26, 1901.
— Die Biochemie des peripheren Nerven. E. P., 4, 1905.
— Handbook of Physiology. London 1907.
Halliburton and Osborne, The physiol. Action of Cholins and Neurine. Proc. Phys. Soc., 171, 1899.
Halliburton, Candler P. J. and Sikes A. W., The human pituitary body. J. o. P., 38, 1909.
Hallion L., Corp thyroïde et capsules surrénales. Arch. gén. méd., nouv. sér. II, p. 488, 1899.
— Physiologie normale et pathologique du corps thyroïde. Ibid., IV, p. 490, 1900.
— Corps thyroïde et capsules surrénales. Ibid., VI, p. 604, 1901.
— Effet vasodilatateur de l'extrait ovarien sur le corps thyroïde. C. r. S. B. 1907.
— La fonction glycogénique du foie et sa régulation. Gazz. des hôpitaux, Nr. 11, 1909.
Hallion L. et Alquier L., Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. C. r. S. B., 64, p. 5, 1908.
Hallion et Carrion, Sur l'essai expérimental de l'extrait opothérapeutique d'hypophyse. Soc. de thérap., 13 mars 1907; Bullet. gén. de thérap., p. 459, mars 1907.
— Sur le traitement sérothérapeutique du goitre exopht. d'après la méth. de Ballet et Enriquez. Presse méd., 1905.
Hallion et Laignel-Lavastine, Recherches sur l'innervation vaso-motrice des glandes surrénales. C. r. S. B., 55, p. 187, 1903.
Hallion et Neeper, L'influence excito-motrice de la bile sur l'intestin. I. Action sur le rectum. Ibid., 63, p. 182, 1907. — II. Action sur l'intestin grêle. Ibid., p. 254.
Hallot G., L'extrait de capsule surrénale et son emploi dans la thérapeutique oculaire. Thèse de Paris, 1897.
Halmagrand, Etat actuel de l'infantilisme. Thèse de Paris, 1907.
Halpenny J. and Thompson F. D., On the Relateonship between the Thyroid and Parathyroids. An. An. 34. 1909.
Halsted W. S., An experimental study of the thyroid gland of dogs etc. John Hopkins Hospital Reports, Vol. I, 1896.
— An exp. study of the thyroid glands of dogs etc. Baltimore 1896.
— The transplantation of parathyroid glands in dogs. Proc. Path. Soc. Philad. and J. e. M. 5, p. 74—77. 1908.
— Auto- and isotransplantation in dogs of the parathyroid glandules. J. e. M., XI, p. 175, 1909.
Hamburger W., The action of intravenous injections of glandular extracts and other substances upon the blood-pressure. A. J. P., 11, p. 282, 1904.

Hamel, Klinische Beobachtungen über zwei Fälle von Morbus Addisonii mit besonderer Berücksichtigung des Blutbefundes. D. A. k. M., 71, p. 240, 1901.
Hamm, Suprarenin (Höchst), D. m. W., 1904.
Hammar A., Über die normalen Durchschnittsgewichte der menschlichen Thymusdrüse. V. g. M., 3. Folge, 37, p. 1.
— Über Thymusgewicht und Thymuspersistenz beim Menschen. V. a. G., Genf 1905.
— Zur Histogenese und Involution der Thymus. An. An., p. 23, 1905.
— Über Gewicht, Involution und Persistenz der Thymus im Postfötalleben des Menschen. A. A., 1906, Suppl.
— Ist die Thymusdrüse beim Frosch ein lebenswichtiges Organ? P. A., 110, 337.
— Zur Kenntnis der Tellostierthymus. A. m. A., 73, p. 1, 1909.
Hamon du Fougeray, De l'origine rhino-pharyngienne de goitres. Progr. méd. Nr. 21, 1901.
Hanau A., Versuche über den Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die sekundären Geschlechtscharaktere. P. A., 65, p. 516, 1896.
Handelsmann, Experimentelle und chemische Untersuchungen über Cholin und dessen Bedeutung für die Entstehung von epileptischen Krämpfen. Gazetta lekarska, Nr. 32—35; Ref. Virch.-Hirsch' Jahresb. über 1908, I, p. 131; D. Z. N., 35 1908.
Hansemann D. v., Über Anaplasie, Spezifizität und Altruismus der Zellen. Berlin 1891.
— Die Beziehungen d. Pankreas zum Diabetes. Z. k. M., 26, 1894.
— Über die sogenannten Zwischenzellen des Hodens und deren Bedeutung bei pathologischen Veränderungen. V. A., 142, 1895.
— Ein seltener Fall von Morbus Addisonii. B. k. W., 1896.
— Über Akromegalie. Ibid., 1897.
— Über die Struktur und das Wesen der Gefäßinseln des Pankreas. V. d. p. G., 4, p. 187, 1901.
— Echte Nanosomie. B. k. W., 1902.
— Demonstration eines kretinistischen Schakals. B. m. W, 1908.
Happel, Üb. d. Folgen der Unterbindung d. Ausführungsgänge des Pankreas beim Hunde. Diss., Marburg 1906.
Hardman W., A case of Hypothyroidism. Br. m. J., 29. Aug. 1908.
Harley, An experimental Inquiry into the Function of the suprarenal capsules and their Connexion with bronzed Skin. Briefl. Mitteil. an Virchow, 12. Nov. 1857; The brit. and foreign med. chir. Review, Nr. 41, p. 204—221 und Nr. 42, p. 498, 1858; Med. Times and Gaz., p. 564, 28. Nov. 1857.
— Living specimen of a Rat from which both the suprarenal capsules and the spleen had been removed. Trans. of the Path. Soc. London, Vol. 9, p. 401, 9. Febr. 1858.
— Discussion in d. Roy. med. and Chir. Soc., 9. Febr. 1858.
— The Histology of the suprarenal capsules. Lancet, 1858.
Harley W., Pathogenic of pancreaticus Diabetes. Brit. med. Journ., 1892.
— Absorption and metabolism in obstruction of pancreaticus ductus. J. o. P. B., 1895.
Harmer, Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf die Schleimhaut der Nase und des Kehlkopfes. W. k. W., 1901.
Harnack E., Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Diss., Dorpat 1873.
— Über von Cyons antagonistische Versuche mit Jodothyrin-Atropin etc. C. P., 1898.
Harris I., Die Zerstörung des Adrenalins im lebenden Tier. Diss., Königsberg 1904.
Harris V. and Gow, Comparative Histology of the Pancreas. J. o. P., 15, 349, 1894.
Hart K., Thymushyperplasie bei Morbus Addisonii. W. k. W., 1908.
— Thymuspersistenz und Thymushypertrophie. M. m. W., 1908; C. G. M. C., 1909.
Harvey B. C., The chromaffine characters of certain parietal cells of the stomach. Br. m. J., p. 1703, 1906.
Haškovec L., Einwirkung des Schilddrüsensaftes auf den Kreislauf. W. m. Bl., 1896.
— Nouv. contrib. à la question de l'action du liquide thyroïdien sur le système nerveux central. A. m. e., 13, 1903 u. Arch. intern. d. Pharmac., 8, 1901.
Haushalter et Lucien M., Polyurie simple et tubercule du l'hypophyse. Rev. Neur., 1908.
Hayem et Lesage, Pseudotuberculose bacillaire chez l'homme. Maladie d'Addison. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp., Nr. 21. Paris 1891.
Hecker, Zur Pathologie der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. Jahresber. d. Ges. f. Naturheilk., p. 62. Dresden 1906/07; M. m. W., 1907.

Hedbom K., Über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetierherz. S. A., VIII, p. 147, 169, 1898.
Hedinger E., Über Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisonii. V. d. p. G., XI, 1907; Frankf. Zeitsch. Path., I, p. 527.
— Über familiäres Vorkommen plötzlicher Todesfälle, bedingt durch Status lymphaticus. D. A. k. M., 86, p. 248, 1905.
— Über experimentell durch Adrenalin und Hämostasin erzeugte Arterienerkrankungen bei Kaninchen. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzt., 35, 20, 1905.
Hedinger und Loeb, Über Aortenveränderungen bei Kaninchen nach subkutaner Jodkaliverabreichung. A. P. P., 56, p. 314, 1907.
Hédon E., Sur la production du diabète sucré après l'exstirpation du pancréas. C. r. S. B., 1890.
— Exstirpation du pancréas; diabète sucré. A. m. e., 1. u. 3.—4. H., 1891.
— Pathogénie du diabète maigre. Ibid., 1892.
— Exstirpation du pancreas. Les effets sur la nutrition générale. A. d. P., 1891.
— Greffe sous-cutanée du pancréas. Ibid., p. 617, 1892.
— Les travaux récents sur la physiologie des glandes vasculaires sanguines. Nouveau Montpellier médic., Supp., p. 467—494, 1893.
— Physiologie norm. et path. du pancréas. Encyc. scient., Paris.
— Diabète pancréatique. Paris 1898 und in Richet, Dict. de physiol., IV, 1900.
— Expériences des transfusion réciproque par circulation carotidienne croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux. C. r. S. B., 66, p. 699, 1909.
Hédon E. et Fleig C., Chloralose et inhibition. Arch. internat. de Pharmac., 13.
Hegar A., Die Castration der Frauen. Volkmanns Samml., Nr. 136—138, 1878.
— Der Geschlechtstrieb. Stuttgart 1894.
— Zur abnormen Behaarung. B. G. G., 4, 1901.
— Korrelationen der Keimdrüsen und Geschlechtsbestimmung. Ibid., 7, p. 201, 1903.
Heiberg K. A., Ein Verfahren zur Untersuchung der Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Z. ph. Ch., 49, p. 243.
— Hypertrophie der Langerhansschen Pankreasinseln. M. m. W., 1907.
— Über einige Probleme des Pankreas. Zeit. f. Phys. u. Path. d. Stoffw., 1907.
Heidenhain R., Die Bauchspeicheldrüse. Hermanns Handb. d. Physiol., Bd. 5.
Heidenhain L., Über die Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung mit intravenösen Suprareninkochsalzinfusionen. M. G. M. C., 18, 1908.
Heim, Dissertatio de renibus succenturiis. Berlin 1824.
Heinatz, Altes u. Neues über die Schilddrüse. (Diss.) Russisch. Zit. nach Georgiewsky, Z. k. M., 33, 164.
Heinsheimer F., Über die Ursache der Zuckerausscheidung im Pankreasdiabetes der Hunde. Z. e. P., 2, 1905.
Heinz R., Handb. d. exper. Path. u. Pharmakologie. Jena 1904—1906.
Hellin D., Struma und Schilddrüse. München 1893.
— Über den wirksamen Bestandteil der Schilddrüse. A. P. P., 40, 121, 1898.
Helly K., Studien über Langerhanssche Inseln. A. m. A., 68, 124, 1905.
Hémet, L'opothérapie surrénale chez les Addisoniens. Thèse de Paris, 1898.
Hempel, Ein Beitrag zur Pathologie der Glandula pinealis. Diss., Leipzig 1901.
— Behandlung des Morbus Basedowi mit Anthyreoidinserum (Moebius). M. m. W., 1905.
Henderson L. J. und Spiro K., Zur Kenntnis des Ionengleichgewichtes im Organismus. I. Teil. Über Basen- und Säuregleichgewicht im Harn. B. Z., 15, p. 105—113.
Henderson J., On the relationship of the thymus to the sexual organs. J. o. P., p. 38, 1904.
Hengge A., Pseudohermaphroditismus u. sekundäre Geschlechtscharaktere. M. G. G., 1903.
Henle J., Allgemeine Anatomie, p. 996, 1004—1006. Leipzig 1841.
— Über das Gewebe der Nebenniere und der Hypophysis. Z. r. M., 24, 1865.
— Handb. d. system. Anatomie. II. Blutgefäßdrüsen. Braunschweig 1866.
Henri V., Note sur l'action du suc pancréatique. C. r. S. B., 57, II, 1905.
Henrot, Des lésions anatomique et de la nature du myxœdème. C. r. Ass. franç., 82.
Henschen K., Über Struma suprarenalis cystica haemorrhagica. Beitr. z. klin. Chir., 49, S. 217, 1906.

Herbst K., Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Leipzig 1901.
Herlitzka A., Sul trapiamento dei testicoli. A. E. M., 9.
— Contributo allo studio del diabete duodenale di Pflüger. Giorn. R. Accad. di Med. di Torino, 71, p. 57, 1908 und A. i. B., 50.
— Zur Kenntnis des Pflügerschen Duodenaldiabetes. P. A., 123, p. 331, 1908.
Herring P. J., The effect of thyroidectomy upon the Mammalian Pituitary. Quart. Journ. of Exp. Physiol. London, Vol. 1, p. 281—285 u. Brit. m. J., 1908.
— Action of pituitary extracts on the Frog's circulatory system. J. o. P., 31, p. 429.
— The physiological action of extracts of the pituitary body and saccus vasculosus of certain fishes. Quart. Journ. of Exp. Physiol., I, 187, 1908.
— A Contribution to the Comparative Physiology of the Pituitary Body. Ibid., p. 261.
Hermann G. und Verdun P., Persistance des corps postbranchi aux chez l'homme. C. r. S. B., 1899.
— — Remarques sur l'anatomie comparée des corps postbranchiaux. Ibid.
Herrmann O., Über das Vorkommen und Veränderungen von Myelinsubstanzen in der Nebenniere. Arb. a. d. path.-anat. Inst. zu Tübingen. V, 1906; Diss., Tübingen 1905.
Herter C. A., On adrenalin glycosuria and allied forms of glycosuria due to the action of reducing substances and other poisons on the cells of the pankreas. Med. News, 80, 19, p. 865, May 1902; A. J. m. s., 1903.
— Note on the newly recognized sugar-controling function of the suprarenal glands. Amer. Med. News, Oct. 25 1902.
Herter C. A. and Richards A. N,. Note on the glycosuric following experimental injections of Adrenalin. Med. News, T. 80, p. 201, Febr. 1902; Ref. Schmidt, 278, p. 118.
Herter C. A. und Wakemann A. J., Über Adrenalin-Glycosurie und verwandte durch die Wirkung reduzierender Substanzen und anderer Gifte auf die Pankreaszellen hervorgerufene experimentelle Glycosurien. V. A., 169, p. 479, 1902.
Hertoghe, De l'hypothyroidie bénigne chronique ou Myxœdème fruste. Nouv. iconog. de Salpêt., Juli/Aug. 1899.
— Eine Reihe von Arbeiten in Bulletin de l'Acad. royale de médecine de Belgique, 10—13, 1895—1899.
— Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums und die Entwicklung und der chronisch gutartige Hypothyreoidismus. Übers. von Spiegelberg. München 1900.
Herzog M., Liefert das Pankreas ein dextrosespaltendes, Alkohol und CO_2 lieferndes Enzym? H. B., 2, 1902.
— Zur Histologie und Pathologie des Pankreas beim Diabetes. V. A., 168, 1902.
Hervieux C., Les ferments solubles de la glande interstitielle du testicule. C. r. S. B., Bd. 60, p. 653, 683.
Herxheimer G., Über Pankreaszirrhose bei Diabetes. V. A., 183.
— Pankreas und Diabetes. D. m. W., 1906.
— Zur Frage des Verhaltens der Langerhansschen Zellinseln im Pankreas bei Diabetes. Festschr. Orth., 1903.
Herxheimer G. und Hoffmann K. F., Über die anatomischen Wirkungen der Röntgenstrahlen auf den Hoden. D. m. W., 1908.
Hess O., Beiträge zur Anatomie und Pathologie des Pankreas. Med. naturw. Arch., Berlin I, 1907.
— Die Ausführungsgänge des Hundepankreas. P. A., 118, 1907.
Hesse A. und Mohr, Über Glykosurie und Glykämie des pankreaslosen Hundes. Z. e. P., VI, p. 300, April 1909.
Heyn, Ein Beitrag zur Lehre vom Myxödem. Arch. f. Psychiatrie, 41, 1906.
Hildebrand O., Über den Bau gewisser Nierentumoren, ihre Beziehungen zu den Nierenadenomen und zur Nebenniere nebst Mitteilungen über den Glykogenbefund in diesen sowie in anderen Geschwülsten. A. k. Ch., 47, p. 225—273, 1894.
— Adrenalin in der chirurgischen Praxis. B. k. W., 1905.
Hildebrandt, Zur Lehre von der Milchbildung. H. B., 5, 1904.
Hillemand C., Organothérapie ou Opothérapie. Paris 1899.

Hinselmann H., Glykogenabbau und Zuckerbildung in der Leber normaler und pankreasdiabetischer Hunde. Z. ph. Ch., 61, p. 265, 1909.
— Über das Wesen des Pankreasdiabetes. B. k. W., 1909.
Hippel, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. V. A., 126, p. 124, 1891.
Hirsch A., Die Geschwülste der Nebennieren und Nebennierengeschwülste der Niere. Diss., Würzburg 1902.
Hirsch R., Über das glykolytische Ferment der Leber. H. B., 4, 1903.
— Glykosurie nach Schilddrüsenexstirpation bei Hunden. Z. e. P., III, 1906.
— Schilddrüse und Glykosurie. Z. P., V, p. 233, 1908.
— Innere Sekretion. Oppenheimers Handb. d. Bioch., Bd. 3, 1909.
Hirschel J., Beiträge zur Kenntnis des Morb. Basedowii. Jahrb. Psych., 1902.
Hirschberg A., Beitrag zur Behandlung mit Oophorin. M. m. W., 1908.
Hirtz, Traitement de la maladie d'Addison par les injections de capsules surrénales. Bull. de Thérap., 30 juill. 1902.
Hirzel, Beitrag zur Kasuistik der Addisonschen Krankheit. Diss., Zürich 1860.
His W., Beobachtungen über den Bau der Säugetiereierstöcke. A. m. A., 1, 1865.
— Der Tractus thyreoglossus und seine Beziehungen zum Zungenbein. A. f. Anat. u. Entw. v. His und Braune, 1891.
— Beitrag zur Kenntnis der zum Lymphsystem gehörigen Drüsen. Z. w. Z., 10 u. 11.
Hitschmann E., Ein Fall von „Gefäßtod" durch hämorrhagische Zerstörung beider Nebennieren. W. k. W., 1902; Jahrb. f. Psych., 21, 1902.
Hitschmann und Adler, Bau der Uterusschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation. Berlin 1908.
Hoche A., Kretinismus und Myxödem. Im Lehrbuch der Psychiatrie von Binswanger und Siemerling, 1904.
Hochenegg J., Geheilter Fall von Hypophysentumor. 37. Kongr. d. G. Ch., 1908.
— Ablation von Hypophysentumoren. W. k. W., 1909.
— Zur Therapie der Hypophysentumoren. Z. Ch., 100, 1901.
Hochstetter F., Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Venensystems der Amnioten. II. Reptilien (Lacerta, Tropidonotus). Morph. Jahrb., XIX, 3. H., p. 428—501.
— Beiträge zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte des Blutgefäßsystemes der Krokodile. Sonderabdruck aus Voeltzkow, Reise in Ostafrika in den Jahren 1903—1905, Bd. IV, p. 105—106. Stuttgart 1906.
Hoddik, Über die Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung mit intravenösen Adrenalin-Kochsalzinfusionen. C. Ch., p. 1193, 1907.
Hödlmoser, Tod durch Embolie der Pulmonalarterie, ausgehend von einem in die Hohlvene gewucherten primären Angiosarkom der Nebenniere. Z. H., 25, 1904.
Hönigsberger, Behandlung der Rhachitis mit Nebennierensubstanz. M. m. W., 1900.
Hoennicke, Zur Theorie der Osteomalacie. B. k. W., 1904.
— Über das Wesen der Osteomalacie. Halle 1905.
— Über experimentell erzeugte Strumen. Chirurgenkongreß, 1908.
Hösslin, Tumor der Epiphysis cerebri. M. m. W., 1894.
Hofbauer S., Beiträge zur Ätiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikosen. Z. G. G., 61, H. 2, 1907.
— Über experimentelle Beeinflussung von Gravidität. B. k. W., 1908.
Hoffmann C. K., Zur Entwicklungsgeschichte der Urogenitalorgane bei den Anamnia. Z. w. Z., 46, p. 570—643, 1886.
— Zur Entwicklungsgeschichte der Urogenitalorgane bei den Reptilien. Ibid., 48, 1889.
— Etude sur le développement de l'appareil uro-génital des oisaux. Verh. d. Ak. d. Wiss. Amsterdam, 1892.
— Zur Entwicklungsgeschichte des Sympathikus bei den Selachiern (1900), bei den Urodelen Ibid., 1902.
Hoffmann E., Über Hypernephrometastasen. D. m. W., 1907.
Hoffmann H., Verwendung synthet. Suprarenins in der Lokalanästhesie. M. m. W., 1907.
Hoffmann J., Weiterer Beitrag zur Lehre von der Tetanie. D. Z. N., 9, p. 278, 1897.
Hoffmann K. F., Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf den Kaninchenhoden. Diss., Bonn 1908.

Hoffmann R., Versuche mit Cholin. W. k. W., 1905.
— Serumuntersuchungen bei Thyreoidose. M. m. W., 1908.
— Beiträge zur Lehre vom Morbus Basedowii. Z. k. M., 69, 1909.
— Antithyreoidin Moebius bei Osteomalakie. Z. G., 1908.
— Die Affinität des Adrenalins zu Jod. M. m. W., 1909.
Hofmeister F., Untersuchungen über die Zwischensubstanz in den Hoden der Säugetiere. S. W. A., 65, Abt. 3, 1872.
Hofmeister, Zur Physiologie der Schilddrüse. F. M., 10, 1892.
— Exper. Unters. über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Bruns Beitr., 11, 1894.
— Zur Frage nach der Folgezuständen bei Schilddrüsenexstirpation. D. m. W., 1896.
— Über Störungen d. Knochenwachstums bei Kretinismus. Fortsch. d. Röntgenstr., I.
Holland C. J., The X-Ray Treatment of Exophthalmic Goitre. Liverpool M. Ch. J., July 1908.
Hollinger, Über die Verteilung des Zuckers im Blut. B. Z., 17, 1904.
Holm F., Über die nervösen Elemente in den Nebennieren. S. W. A., 53, 1866.
— Über die chemischen Bestandteile der Nebennieren. J. prakt. Ch., I, p. 150, 1867.
Holmgren E., Über die Saftkanälchen der Leberzellen und der Epithelzellen der Nebenniere, An. An,. 22, p. 9, 1903.
— Weitere Mitteilungen über die Trophospongienkanälchen der Nebennieren vom Igel. Ibid., p. 470—481, 1903.
Holschewnikoff, Ein Fall von Syringomyelie, verbunden mit trophischen Störungen (Akromegalie). V. A., 119, p. 10.
Holsti, Ein Fall von Akromegalie. Z. k. M., 20, 298, 1892.
Homberger E., Über Addisonsche Krankheit. Zeitschr, f. prakt. Ärzte, Nr. 4, 1897.
Honigmann, Adrenalin und Lokalanästhesie. C. Ch., H. 25, 1903.
Honoré, Recherches sur l'ovaire du lapin. A. B., 16.
Hoppe-Seyler G., Über chronische Veränderungen des Pankreas bei Arteriosklerose und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. A. k. M., 81, p. 119.
Horn G., Beiträge zur Histogenese der aus aberrierten Nebennierenkeimen entstandenen Nebennierengeschwülste. V. A., 126, p. 191—217, 1891.
Hornowski J., Recherches sur la pathologie du système chromaffine. A. m. e., 21, 1909.
— Veränderungen im Chromaffinsystem bei unaufgeklärten postoperativen Todesfällen. V. A., 198, p. 93, 1909.
Hornowski J. und Newicki W., Histologische Untersuchungen über die Nebennieren bei Arteriosklerose sowie über den Befund in Nebennieren und Aorta von Kaninchen bei intravenösen Adrenalininjektionen. V. A., 192, p. 338—356, 1908.
Horsley, Die Funktion der Schilddrüse. Festschr. Virchow. 1891; Br. m. J., I, 287, 1890.
— Remarkes on the function of the thyroid gland. Repr. of the dep. of path. univ. coll. London 1894.
— Functional nervous disorders due to loss of thyroid gland and pituitary body. Lancet, 1, p. 5, 1886; Br. m. J., Vol. I, p. 323; Vol. II, p. 411, 1906.
Howell W. H., The physiolog. effects of extracts of pituitary body. J. e. M., 3, p. 215, 245, 1898.
Houghton E. M. and Merrill C. H., The diuretic action of Adrenalin and the active principle of the pituitary gland. J. A. M. A., 51, p. 1849, 1908.
Huchard et Lannois, Gigantisme acromégalique. Soc. med. d. hôp., p. 1444, 1903.
Hudovernig et Popovicz, Gigantisme précoce avec développement précoce des organes génitaux. Nouv. Icon. Salpêtr., Nr. 3, 1903.
— Un cas de gigantismo précoce, étude complémentaire. Ibid., Nr. 4, 1906.
Hürthle, Beitrag zur Kenntnis der Sekretionsvorgänge in der Schilddrüse. P. A., 56, 1894.
— Über den Sekretionsvorgang in der Schilddrüse. D. m. W., 1894.
Huismans L., Über Morbus Addissonii. M. m. W., 1900/01.
— Über zwei Fälle von mechanischem Thymustod. B. k. W., 1908.
Hulst, Ein Tumor der Glandula parathyreoidea. C. a. P., 16, p. 103.
Hultgren E. O., Bemerkungen zu der Arbeit Olaf Scheel: Über Nebennieren. V. A., 143, p. 551—553, 1908.

Hultgren E. O. und Andersson O. A., Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebenniere. Leipzig 1899. S. A., IX, p. 73–312.

Hunt R., The comparative physiologic. activity of some commercial suprarenal preparations. J. A. M. A., 8. Sept. 1906.

— Influence of thyroid feeding and of various foods and of small amounts of food upon poisoning by acetonitril. Proc. Soc. exp. Biol. New York, 18th Oct. 1905; J. B. Ch., 1, p. 33, Oct. 1905.

Hunt R. and Seidell A., Studies on thyroid Ithe relation of iodine to the physiological activity of thyroid preparations. Hygien. Lab. Bull., Nr. 47, 1909.

Hunt R. and Taveau R., On the physiological action of certain cholin derivatives and new methodes for detectury cholin. Br. m. J., p. 1788, 22. Dec. 1906.

Huot M. E., Sur les capsules surrénales, les reins et le tissu lymphatique des poissons lophobranches. C. r., A. 124, p. 1462—1464, 1897 und 126, p. 49, 1898.

— Recherches sur les poissons lophobranches. Ann. des sc. nat., T. XIV, p. 197—288, 1902.

Huschke, Lehre von den Eingeweiden und Sinnesorganen des menschlichen Körpers von v. Soemmering. Leipzig 1844.

Hutchinson R., The Chemistry of thyroid gland and the nature of its active constituent. J. o. P., 20, 1896 u. Ibid., 23, 1898.

Hutchinson-Woods, The Pituitary Gland as a factor in acromegaly and giantism. Ref. C. a. P., IX, 1898.

Ikeda, Zum Einfluß des Ganglion hypogastricum auf die Geschlechtsfunktionen. C. P., 1907.

Ilberg, Das Zentr.-Nervensyst. eines Hemicephalus m. Aplasie d. Nebennieren. Arch. Psych., 36, 1902.

Imbert, Recherches expérimentales sur les greffes des capsules surrénales dans la rein. IV. Sess. de la soc. franç. d'urol., 1899; Proc. verb., p. 527, 1900.

Immoda, Su 5 casi d'infantilismo maschile. Arch. d. Psychiatria, 17, p. 526, 1896.

Inaba-Masamaro, Notes on the developement of the suprarenal bodies in the mouse. J. of the coll. of Sc. Imp. Univ. Japon, Vol. VI, Part 1, p. 215–235, 1891.

Indemanns, Hel Antithyreoidin Moebus by de Behandling van Morbus Basedowii. Tijdschrift voor Geneseskunde, Nr. 17, 1904.

Ingermann, Zur Kasuistik der Hypophysistumoren. Diss., Bern 1889.

Irsai, Vas und Gara, Thyreoideapräparate bei Strumakranken. D. m. W., 1896.

Irvance A. und Pace C., Nebennierensubstanz und Rachitis. A. f. Kindheilk., 49, 1909.

Isaac S. und Velden R. v. d., Kreislaufwirkung jodierter Eiweißkörper. Verh. d. Kongr. f. inn. Med., p. 307, 1907 und Med.-naturwiss. Arch., 1, 105, 1907.

Iscovesco H., Pancréas et Catalase hépatique. C. r. S. B., 57, II, p. 44, 1905.

— Les lipoïdes du corps thyroïdea. Ibid., 65, p. 84, 106, 218, 1908.

Iselin, Tetanie jugendlicher Ratten nach Parathyreoidektomie. Steigerung der tetanischen Reaktionsfähigkeit jugendlicher Ratten bei Nachkommen parathyreoidektomierter Ratten. Z. Ch., 43, p. 397—401.

— Wachstumshemmung infolge von Parathyreoidektomie bei Ratten. Ibid., p. 494, 1908.

Israel O., Experimentelle Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Nierenkrankheiten und sekundären Veränderungen des Zirkulationssystems. V. A., 86, 1881.

— Zur Diagnose der Nebennierengeschwülste. D. m. W., 1905.

— Der akromegale Kauerauf. V. A., 164, p. 344, 1901.

Issakówitsch A., Geschlechtsbestimmende Ursachen bei den Daphniden. A. m. A., 69, p. 223, 1907.

Jaboulay M., Capsules surrénales accessoires dans un ganglion sémilunaire et au milieu du plexus solaire. Lyon méd., p. 300—302, 1890.

— La greffe de corps thyroïde et de capsules surrénales dans la maladie de ces glandes. Ibid., 29, p. 399, 1897.

Jackson, The prolonged existence of adrenaline in the blood. J. P., 23, p. 226, 1909.

Jacobj, Beiträge zur physiologischen u. pharmakologischen Kenntnis der Darmbewegungen mit besonderer Berücksichtigung d. Nebennieren. A. P. P., 29, 1892.
Jacobs, Thérapeutique ovarienne. La Policlinique, 1896.
Jacoby M., Studien zur Entwicklungsgeschichte der Halsorgane der Säugetiere und Menschen. Über die Entwicklung der Kiemenderivate. Diss.. Berlin 1895.
Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Carotisdrüse. An. An., 12, 1896 und 13, 1897.
Jacoby M., Über das Aldehyde oxydierende Ferment der Leber und Nebenniere. Z. ph. Ch., 30, p. 135.
Jacopini G., La secrezione siderofila delle capsule surrenali. Clin. mod., p. 251, 1906.
Jacques, Deux cas d'ectopie thyroïdienne. C. r. S. B., 57, II, p. 714, 1905.
Jagič, Zur Behandlung des Asthma bronchiale. B. k. W., 1909.
Jakobsson J. H., Beitr. z. Kenntnis d. fötalen Entwickelung d. Steißdrüse. A. m. A., 53, 1899.
Jaksch und Rotky, Über eigenartige Knochenveränderungen im Verlaufe des Morbus Basedow. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, Bd. XIII, 1908.
Janeway und Oertel, Beitr. z. Pathologie der Zuckerharnruhr. V. A., 171, 1903.
Jankowski, Beitr. z. Entstehung des Corpus luteum d. Säugetiere. A. m. A., 64, 1904.
Jannin, Jodisme constitutionel, thyroïdisme et maladie de Basedow. Revue méd. de la Suisse romande, 19, 1899.
Janošik J., Bemerk. über d. Entwickelung der Nebenniere. A. m. A., 22, 1883.
— Histologisch-embryolog. Unters. über das Urogenitalsystem. S. W. A., 91, 1885.
— Bemerkungen über die Entwickelung des Genitalsystems. Ibid., 99, 1890.
— Über die Entwickelung der Nachniere (Metanephros) bei den Amnioten. A. A., p. 23—82, 1906.
Janowski W., Primary suppuration of both suprarenal glands. Lancet, 1898.
Janowsky Th. G., Nebennierenpräparate bei Erkrank. d. Ösophagus. A. V., 10, 1904.
Januschke H., Adrenalin ein Antidot gegen Strychnin? W. k. W., 1910.
Jappelli A., Untersuchungen über die Speichelabsonderung. Z. B., 51, p. 405.
Jappelli G. und D'Errico, Contributo alla linfogenesi. Arch. fisiol., IV, H. 4.
Jaquet, Note pour servir à l'étude de la maladie d'Addison. A. P., 10, p. 679—691, 1878.
— Des effets de l'extrait de rein dans le traitement ete. Thèse de Lyon, 1897.
— Über Schilddrüse und Schilddrüsenpräparate. Korr. Schweiz. Ae., 1899.
Jarotsky A. J., Über die Veränderungen in der Größe und im Bau der Pankreaszellen bei einigen Arten der Inanition. Diss., St. Petersburg 1898.
Jayle, Die Opotherapie mit Ovarium. Revue de gynéc., VII, 1903.
Jeandelize, Insuffisance thyroidienne et parathyroidienne. Thèse de Nancy, 1902.
Jeandelize et Parisot, De la pression artérielle dans le goitre et l'insuffisance thyroïdienne. IX Congr. franç. de médec. Paris, 14—16 oct. 1907.
Jeandelize P. et Perrin M., Moindre résistence des lapins thyroïdectomisés à l'intoxication par l'arseniate de soude. C. r. S. B., 64, p. 233, 1908.
Jenner W., Wirkung des Adrenalins bei Hämaturie. D. m. W., 1903.
Jentzner u. Beuttner, Exper. Unters. z. Frage d. Kastrationsatrophie. Z. G. G., 42, 1900.
Joachimsthal, Über Zwergwuchs u. verwandte Wachstumsstörungen. D. m. W., 1899.
Joannovics G., Über das Hepatotoxin. W. k. W., 1909.
— Die Cytotoxine. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. Ref. I, 1909.
Joesten, De glandularum suprarenalinum structura. Bonn 1863.
— Der feinere Bau der Nebennieren. A. phys. Heilk. 5., 1864.
John, Klinische Erfahrungen über intravenöse Suprarenininjektionen bei schweren Herz- und Gefäßkollapsen. M. m. W., 1909.
Johnston, Suprarenalextrakt in Addison's disease. Br. m. J., p. 419, 1900.
Johnston and Manro, Case of acromegaly. Glasg. med. Journ., 50, p. 112, 1898.
Jolin, Über den Jodgehalt der menschlichen Schilddrüsen in Schweden. Upsala Läkaref. Fört. XI, Suppl.; Hammarsten Festschrift, Nr. 8, 1906, Ref. B. C., V.
Jones Ph. Mills. Epinephrin, the active principle of the suprarenal gland. California. Journ. of med., p. 302, Oct. 1902.
Jones W., On the enzyme of the thymus. On the enzyme of suprarenal gland. A. J. P., X, Nr. 6, p. 24 und Z. ph. C., 41, p. 101.

Jones and Whipple, The Nucleoproteid of the suprarenal gland. A. J. P., 7, p. 423.
Jonescu D., Notiz über eine besondere Affinität der Nierengefäße zu Adrenalin. W. k. W., 1908.
Jonson A., Studien über Thymusinvolution. Die akzidentelle Involution bei Hunger. A. m. A., 73, p. 390, 1909.
Jores, Über Nebennierensarkome. D. m. W., 1894.
— Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.
Joris H., Contribution à l'étude de l'hypophyse. Mém. Acad. méd. d. Bélgique, 9, 1907.
— Le lobe postérieur de la glande pituitaire. Ibid., 1908.
— L'hypophyse au cours de la gestation. Bull. Acad. méd. d. Bélg., 1908.
Joseph J. R., Further investigation upon the influence of organ extracts of cold-blooded animals an the blood pressure. J. e. M., 19, p. 606, 1907.
Joseph J. R. und Meltzer, Eine Vergleichung der Giftigkeit der Chloride des Magnesiums, Calciums, Kaliums und Natriums. C. P., 22, p. 244, 1908.
Josine R., Über das Antithyroidin Mœbius bei Morb. Basedowii. M. m. W., 1904.
Josserand P., Contr. à l'étude phys. de l'adrénaline. Paris 1905.
Josué O., La vasoconstriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. C. r. S. B., 55, p. 30, 1903.
— Athérome expérimentale par injections répétées d'adrénaline dans les veines. C. r. S. B., 55, p. 1374, 14 nov. 1903.
— La pression artérielle chez le lapin à la suite d'injections répétées d'adrénaline dans les veines. C. r. S. B., 56, II,, 14 et 21 oct., 10 déc. 1904; 57, I,, p. 319, 1905.
— Les capsules dans trois cas d'athérome artes. Soc. hôp., 19 févr. 1904.
— Athérome artériel et artériosclérose. Press. méd., 4 mai 1904.
— Pathogénie de l'athérome artériel. Congr. franç. de médecine, 24 oct. 1904.
— Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel. J. d. P. P., p. 690, 1905.
— Traité de l'artériosclérose, Bruxelles 1908.
Josué et Bloch, Action hypertensive de la couche corticale des capsules surrénales. C. r. A., 144, p. 1295, 1907.
Joteyko J., Action toxique curarisante de la neurine. S. m., p. 122, 1897.
— Influence de l'adrénaline et de quelques autres produits glandulaire sur la contraction musculaire. Journ. méd. de Bruxelles, Nr. 27—29, p. 417, 433, 449, 1903.
Jouchtenko A. J., Influence de la thyroïdine, de la spermine et de l'adrénaline, de l'ablation du corps thyroïde et des testicules sur les processus d'oxydation, la toxicité urinaire et les échanges gazeus chez les animaux. Russki Wratsch., 1907/8; Ref. J. d. P. P., X, p. 1103, 15. Nov. 1908.
Joukovsky, Hydrocephalie et tumeur congenitale de la glande pinéale chez un nouveau-né. Rev. mens. des maladies de l'enfance, XIX, p. 197, 1901.
Joung J. A. and Lehmann J. E., Internal secretion of the suprarenals. J. o. P., 37, 1908.
Jourdain S., Sur le système V. porte rénale. Ann. des sc. nat. ser., IV, T. 12, 1859.
Jovane A. e Pace C., Capsule surrenali e rachitismo. La pediatria, B. XVII, p. 195.
Jowett, Journ. of the Chem. Soc., p. 193, 1904; Jahrb. f. Tierchem., 34, p. 581, 1904.
Julien, Rech. sur les suites éloignées de la castration chez le femme. Thèse de Lille, 1900
Julin Ch., Le système nerveux grand sympathique de l'Ammocoetes (Petromyzon Planeri). An. An., p. 192—201, 1887.
— Recherches sur l'appareil vasculaire et le système nerveux périphérique de l'Ammocoetes (Petromyzon Planeri). A. B., VII, p. 759—902, 1887.

Kaessmann F., Adrenalinbehandlung der Osteomalakie. C. G., 31, p. 1376, 1907.
v. Kahlden, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Addisonschen Krankheit. V. A., 114, p. 65, 1888.
— Über Addisonsche Krankheit. Zieglers Beiträge, 10; D. m. W., 1891.
— Über Addisonsche Krankheit und über die Funktion der Nebennieren. Zusammenfassendes Ref. C. a. P., 7, p. 464—509, 1896.
Kahn R. H., Beobachtungen über d. Wirkung d. Nebennierenextr. A. P., p. 522—537, 1903.
— Über Beeinflussung der Gefäßweite in der Netzhaut. C. P. 18, 1904.

Kahn R. H., Über die Beeinflussung des Augendruckes durch Extrakte chromaffinen Gewebes. C. P., 20, Nr. 2, p. 33, 1906.
— Zur Frage nach der inneren Sekretion chromaffinen Gewebes. P. A., 128, p. 519, 1909.
— Die Störungen der Herztätigkeit durch Adrenalin im Elektrokardiogramm. P. A. 129, 1909.
Kahn u. Lieben, Über d. scheinbaren Gestaltsänderungen d. Pigmentzellen. A. P., 1907.
Kaiserling D., Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenininjektionen auf die Kaninchenaorta. B. k. W., 1907.
Kaiserling G. und Orgler G., Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. V. A., 168, p. 296—310, 1902.
Kajiura G., La choline se trouve-t-elle dans le liquide cephalo-rachidien des épileptiques? Quart Journ. of exper. physiology, I, p. 291—296, 1908.
Kalamkaroff J. G., Zur Frage über experimentelle Atheromatose der Aorta beim Kaninchen und über die Wirkung der Jodverbindungen auf diesen Prozeß. Diss. 1907; Ref. Bph. C., III, Nr. 674.
Kantorowicz L., Zur Histologie des Pankreas. Diss. Gießen.
Kaplan D., On the hypodermatic use of adrenalin chloride in the treatment of asthmatic attacks. Med. News, 86, 19, p. 871, May 1905.
Kaplan et Fedoroff, Adipose douloureuse. Rev. suisse d. méd., 1902.
v. Karakascheff, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren (Atrophie, vikariierende Hypertrophie, Tuberkulose). Ziegl. Beitr., 36, p. 401, 1904.
— Weitere Beitr. z. pathol. Anatomie der Nebennieren. Ibid., 39, p. 373, 1906.
— Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln des Pankreas bei Diabetes mellitus. D. A. k. M., 82, 1904 und ibid., 87, 1906.
Karewski, Zwei exstirpierte Nierentumoren. B. k. W., 1904.
Karg, Über Hautpigment und Ernährung der Epidermis. An. An., p. 377, 1887.
Kasahara, Über das Bindegewebe des Pankreas bei Krankheiten. V. A., 111, 1896.
Kaschke, Cachexia thyreopriva und Myxödem. Diss., Berlin 1892.
Kassel K., Epinephrinum solutum. Th. M., p. 422, August 1903.
Kast, Über lymphagoge Stoffe im Serum Nierenkranker. D. A. k. M., 73, 1902.
Kastschenko, Das Schicksal der embryonalen Schlundspalten bei Säugetieren. A. m. A., 30, 1887.
Kassowitz, Allgemeine Biologie. 4 Bände, 1899—1906.
— Infantiles Myxödem, Mongolismus und Mikromelie. Wien 1902.
Kasten F., Üb. d. therapeutischen Wert d. Nebennierensubstanz. Diss., Rostock 1902.
Katz A., Harnuntersuchungen in einem Falle von Morbus Addisonii. W. m. Bl., 1890.
Katz und Winkler, Experimentelle Studien über Fettgewebsnekrose des Pankreas. A. V., 4, 289, 1898.
Katzenstein, Über Veränderungen in der Schilddrüse nach Exstirpation der zuführenden Nerven. A. P., 1897 und 1899.
— Über exp. Beobachtungen an der Schilddrüse. D. m. W., 1899.
Kaufmann, Sur le diabète pancréatique et le mécanisme de régulation de la glycémie normale. A. d. P., p. 209, 1895.
— Mode d'action du système nerveux dans la production de l'hyperglycémie. Ibid., p. 266.
Kaufmann E., Über Zwischenzellengeschwülste des Hodens. V. d. p. G., 11, 1907.
Kaufmann M., Stoffwechselbeobachtung bei einem mit Nebennierensubstanz behandelten Falle von Morbus Addisonii. C. Stoffw. u. Verdauungskr., II, 7, 1901.
— Über Diabetes und Psychose. M. m. W., 1908.
— Organotherapie der Nephritis. F. M., p. 633, 665, 1905.
Kaufmann und Mannaberg, Diskussionsbemerk. zu Schur u. Wiesel. W. k. W., 1907.
Kausch, Über den Diabetes der Vögel nach Pankreasexstirpation. A. P. P., 37, p. 274, 1896.
Kedzior und Zanietowsky, Zur pathologischen Anatomie der Basedowschen Krankheit. N. Z., Nr. 10, p. 438, 1901.
Kehrer, Zur Menstruationslehre. B. G. G., 2, 1884.
— Versuche über Kastration und Erzeugung von Hydrosalpinx. Ibid., 1887.
Kehrer E., Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. A. G., 81, p. 129, 1907.

Keibel F., Über die Entwickelung des Urogenitalapparates von Echidna. Ergänzungsheft. An. An., 22, p. 14—19, 1903.
Keisaku-Kobuko, Über die kongenitale Syphilis der Nebennieren. C. a. P., 14, 1903.
Keitler, Über das anat. und funkt. Verhalten der belassenen Ovarien und Exstirpation des Uterus. M. G. G., 20, 1904.
Keller K., Über den Bau des Endometriums beim Hunde. Anat. Hefte, 118, 1909.
Kelly A. O. J., Über Hypernephrome der Niere. Ziegl. Beitr., 23, 1898.
Kenworthey Wm. B., The use of suprarenal capsule in haemophtisis. New York med. Record, p. 415, 1901.
Kerkis C., Les vasoconstrictions des sérums normaux. Thèse de Genève, 1905.
King J. H., The influence of the thyroid on carbohydrate metabolism. J. e. M., 1909.
Kinner, Über die Behandlung der Rachitis mit Nebennierensubstanz. Diss., Breslau 1901.
Kinnicut F. P., A clinical study of the therapeutic value of the calcium salts in gastric tetany. A. J. m. s., 138, p. 1—10, 1909.
Kinzler, Über den Kausalzusammenhang zwischen Zerstörung der Nebennieren und Bronzed skin. Diss., Tübingen 1895.
Kirkaldy J. W., On the head-kidney of Myxine. Quart. Jour. of Micr. Scien., 35, 1894.
Kirch R., Über Adrenalinanwendung bei schweren Blutungen. D. m. W., 1903.
Kisch H., Die Schilddrüsentherapie bei Fettleibigkeit. W. m. P., 1899.
Kishi, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. V. A., 176, 1904.
Klapp R., Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Nebennierenpräparate. Z. Ch., 71, p. 187, 1904.
Klebs, Handb. z. path. Anat., 1, Abt. II, 1876 und Allg. Path., II, 1897.
Kleestadt W., Über cystische Tumoren im Bereiche des Infundibulum. Diss., München 1906.
Klein, Über die Bedeutung der bei Morbus Basedowii im Zentralnervensystem nachgewiesenen pathol.-anatomischen Befunde. D. Z. p. 431, 1904.
— Neue Arbeiten über sog. fötale Rachitis. C. a. P., 12, 1901.
Kleinhans F. und Schenk F., Experimentelles zur Frage nach der Funktion des Corpus luteum. Z. G. G., 66, p. 283.
Klemperer G., Addisonsche Krankheit. In Eulenburg, Real-Enc., 4. Aufl., I, 1907.
Klemperer G. und Umber H., Z. Kenntnis d. diabetischen Lipämie. Z. k. M., 65, 1908.
Klett, Zur Beeinflussung der phototropen Epithelreaktion in der Froschretina durch Adrenalin. A. A. Supplementbd., p. 213, 1908.
Klieneberger C., Üb. d. Wirkung v. Nebennierenpräparaten auf die Kaninchenaorta bei gleichzeitiger Anwendung von Jodipin und Jodkali. C. i. M., 28, 1907.
Klotz, Experimental production of arteriosclerosis. Br. m. J., 1906; J. e. M., VIII.
Knaffl-Lenz v., Beziehungen zw. Lipoidverflüssigung und Zytolyse. P. A., 123, 1908.
Knauer, Einige Versuche von Ovarientransplantation am Kaninchen. C. G., 20, p. 524, 1896.
— Über Ovarientransplantation. W. k. W., 1899.
— Die Ovarientransplantation. A. G., 60, p. 322, 1900.
Knöpfelmacher W., Alimentäre Glykosurie und Myxödem. W. k. W., 1904.
— Demonstrationen. Ibid., 1903 und 1906.
Kny E., Fall von isoliertem Tumor der Zirbeldrüse. N. Z., p. 281, 1889.
Kocher Th., Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. A. k. Ch., 29, 1883.
— Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. Bern 1889.
— Zur Verhütung des Kretinismus. Z. Ch., 34.
— Die Schilddrüsenfunktion. Korr. Schweiz. Ä., 1895.
— Zweitausend Kropfexstirpationen. A. k. Ch., 64, 1901.
— Die Pathologie der Schilddrüse. C. i. M. München 1906.
— Chirurgische Operationslehre, 1907.
Kocher A., Über Morbus Basedowii. M. G. M. C., 9, 1902.
— Über die Ausscheidung des Jods im menschlichen Harn und ihre Beziehung zum Jodgehalt und zur Verkleinerung der Strumen. M. G. M. C., 14, 359, 1905.
Kocurek R., Über Zwergwuchs. V. d. naturf. V. Brünn, 45.
Köhler, Einfluß der Außentemperatur auf experimentelle Glykosurien. Z. k. M., 1908.
Kölliker v., Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen, Leipzig 1854.

Kölliker v., Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 2. Aufl., 1855; 3. Aufl., 1859; 4. Aufl., 1863; 5. Aufl., 1867.
— Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. 2. Aufl., 1879.
— Über Zwitterbildungen bei Säugetieren. W. B., 1884.
— Über die Nerven der Nebennieren. V. d. N. Ä., 66, p. 363, 1894.
— Über die feinere Anatomie und die physiologische Bedeutung des sympathischen Nervensystems. W. k. W., 1894.
König, Über ein Psammosarkom der Zirbeldrüse. Diss., München 1894.
Königstein, Anwendung des Extractum suprarenale haemostaticum. W. m. P., 1897 u. 1898.
Königstein jun., Demonstration von Sekretbildern im Epithelkörper. W. k. W., p. 778, 1906.
Körber E., Kann Nebennierengewebe durch biochemische Reaktionen nachgewiesen werden? Diss., Greifswald 1903.
— Über die Croftansche Methode zur Erkennung von Nebennierengewebe auf biochemischem Wege. V. A., 142, p. 356, 1908.
Kohn A., Studien über die Schilddrüse. I. A. m. A., 44, 1895; II. Ibid., 48, 1896.
— Die Nebennieren der Selachier nebst Beiträgen zur Kenntnis der Morphologie der Wirbeltiernebenniere im allgemeinen. A. m. A., 53, p. 281—312, 1898.
— Über die Nebenniere. P. m. W., p. 194—195, 1898.
— Die chromaffinen Zellen des Sympathicus. An. An., 15, p. 293—400, 1899.
— Die Epithelkörperchen. Erg. d. Anat. u. Entw., IX, p. 194—252, 1899 u. 1900.
— Über innere Sekretion. P. m. W., 1900.
— Über Bau und Entwickelung der sogenannten Carotisdrüse. A. m. A., 56, 1900.
— Chromaffine Zellen, chromaffine Organe, Paraganglien. P. m. W., 1902.
— Die Paraganglien. A. m. A., 62, p. 263—365, 1903.
— Das chromaffine Gewebe. Erg. d. Anat. u. Entw., XII, p. 253—348, 1902 u. 1903.
— Die Blutgefäßdrüsen. P. m. W., 1903.
— Üb. d. Entwicklung d. sympath. Nervensystems d. Säugetiere. A. m. A., 70, 1907.
— Über das Pigment der Neurohypophyse des Menschen. Ibid., 75, p. 337, 1910.
Kolisch, Über sklerotische Veränderungen durch Phloridzinzufuhr. G. d. Ä., 1905.
Kolisch und Pichler, Ein Fall von Morb. Addisonii mit Stoffwechseluntersuchung. C. k. M., 1893.
Kollarits, Hypophysentumor ohne Akromegalie. D. Z. N., 28, p. 88, 1905.
Kolle W., Über Ziele, Wege und Probleme der Erforschung des endemischen Kropfes. Korr.-Bl. Schweiz. Ärzte, 1909.
Kon Jutaka, Hypophysenstudien. Zieglers Beiträge, 44, 2, 1909.
Koplik, Sporadic cretinism and its distinction from Idiocy. N. Y. Med. Journal 1897.
Koranyi A. v., Über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arteriosklerose. D. m. W., 1906.
— Berichtigung zu meiner Mitteilung über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arteriosklerose. Ibid., 1907.
Kose W., Über das Vorkommen chromaffiner Zellen im Sympathicus des Menschen und der Säugetiere. Lotos, Nr. 6, 1898.
— Über das Vorkommen einer Carotisdrüse und der chromaffinen Zellen bei Vögeln. An. An., 22, p. 162—170, 1902.
— Über die Carotisdrüse und das chromaffine Gewebe der Vögel. Ibid., 25, 1904.
— Die Paraganglien bei den Vögeln. A. m. A., 69, 1907.
Kostlivy S., Leber- und Pankreasläsionen in ihren Beziehungen zum chromaffinen System. M. G. M. C., 19, p. 616—636, 1909.
Kraupa E., Untersuchungen über das synthetische Suprarenin. M. K., 1908.
Kraus F., Über die Zuckerumsetzung im Blute außerhalb des Gefäßsystems. Z. k. M., 21, p. 315, 1892.
— Über das Kropfherz. W. m. W., 1899.
— Myxödem, Cachexie pachydermique. v. Mehrings Jahrb. d. inn. Med., 1901.
— Über Fettdegeneration und Fettinfiltration. V. d. p. G., 6, 1903.
— Pathologie der Schilddrüse. V. C. M., München 1906.
Kraus F. und Friedental H., Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. B. k. W., p. 1709, 1908.

Krawkoff, De l'action des prép. jodées sur l'artérionecrose expérim. Wratsch., 1908; Ref. J. d. P. P., 10, p. 549, 1908.
Krecke, Chirurgische Behandlung des Morbus Basedowii. M. m. W., 1909.
Krehl L., Über die Störung chemischer Korrelationen im Organismus. D. A. k. M., 88, p. 351—384, 1907 u. V. d. N. Ae. Stuttgart.
Kress K., Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm. P. A., 109, 1905.
Kreuzfuchs, Erfahrungen über innere Adrenalindarreichung. W. m. P., 1906.
Kretschmer W., Über den Mechanismus der Adrenalinwirkung und dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin. A. P. P., 57, p. 348, 1907.
— Über die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Säure. Ibid., 57, p. 438, 1907.
Krückmann, Adipositas universalis bei 2 Geschwistern. D. m. W., 1908.
Krukenberg C. Fr. W., Die farbigen Derivate der Nebennierenchromogene. V. A., 101, p. 542—571, 1885.
Krychtopenko A., Caps. surrénales. Thèse de St. Pétersb., 1904; A. d. sc. biol., 12, 1906.
Kudinzew, Zur Lehre von den Glandulis suprarenalibus. Wratsch., 1897; Ref. St. Petersburger m. W., 22.
Kühn A., Über das Vorkommen von akzessorischen Nebennieren. Z. r. M., 28, 1866.
Külbs, Exper. Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. A. P. P., 53, p. 140; M. m. W., 1905.
Külz E., Beitr. z. Pathologie u. Therapie d. Diabetes. Marburg 1874 u. 1875.
Kuliabko und Alessandrowitsch, Wirkung verschiedener Substanzen auf die automatischen Bewegungen des isolierten Darmes. C. P., 18, p. 280, 1904.
Kürsteiner, Die Epithelkörperchen in ihrer Beziehung zur Thyreoidea und Thymus. Anat. Hefte, 1898.
Küster, Zur Entwicklung der Langerhansschen Inseln im Pankreas beim menschlichen Embryo. A. m. A., 64, 158, 1904.
— Über Gliome der Nebennieren. V. A., 180, p. 117—130, 1905.
— Chirurgie der Nieren der Harnleiter und der Nebennieren. D. Ch., 52, 1902.
Kuh S., Treatment of acromegaly with pituitary bodies. J. A. M. A., p. 295, 1902.
Kumita, Lymphgefäße der Nierenkapsel und der Nebenniere. A. A., p. 49, 1909.
Kummer, Zur Kenntnis des Morbus Addisonii. Korresp.-Bl. Schw. Ä., Nr. 15, 1886.
Kundrat H., Über Wachstumsstörungen des menschlichen Organismus. Wien 1890.
Kupffer v., Die Deutung des Hirnanhangs. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Phys. München 1894.
Kurdinowski, Physiologische und pharmakologische Versuche an der isolierten Gebärmutter. C. P., p. 323, 1904; A. P., Suppl. 3, 1904.
Kusmine K., Untersuchungen über die Lymphe. 6. Mitt. Über den Einfluß der Lymphagoga (Lebergifte) auf die Lymphe. Z. B., 46, p. 554.
Kussmaul A., Über geschlechtliche Frühreife. Würzb. med. Zeitschr., 3, 1862.
Kutschera A. v., Zur Epidemiologie des Kretinismus. Off. Ber. über den Amtsärzte-Kongreß. Deuticke, Wien 1909.
— Das Größenwachstum bei Schilddrüsenbehandlung des endemischen Kretinismus. W. k. W., 1909.
Kyrle, Über die Regenerationsvorgänge im tierischen Pankreas. A. m. A., 72, 1908.

Labadie-Lagrave, Maladie bronzée ou maladie d'Addison. Traité des mal. du sang, Paris 1893.
— Toxicité urinaire chez la cobaye en gestation. C. r. S. B., 4 juillet 1897.
Labadie-Lagrave et Degny, Associations morbids de l'acromégalie. Arch. gén. de méd., N. S., 1, p. 129, 1899.
Labbé H. V., Physiologie pathologique des diabètes sucrés. Rev. de méd., 1907.
Labbé et Giraud G., Dosage de l'iode contenu dans les corps thyroïdes des tuberculeux. C. r. S. B., 65, p. 371—372, 1908.
Labzine M. M., De la régénération des glandes surrénales. Arch. scienc. biol., 11, p. 319, 1905; Thèse de St. Pétersbourg, 1904.
Läwen A., Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. A. P. P., 51, p. 415, 1904.

Läwen A., Experimentelle Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin in Verbindung mit örtlich anästhesierenden Mitteln. Z. Ch., 74, p. 163, 1904.
— Die örtliche Anästhesie bei Zahnextraktionen, mit besonderer Berücksichtigung der Cocain-Adrenalingemische. A. k. Ch., 72, p. 231, 1904.
Lafond M., Sclérodermie et Corps pituitaire. Thèse de Lyon, 1901—1902.
Laguesse E. G., Sur la formation des îlots du Langerhans. 1893.
— Structure et développement du pancréas. J. A. P. 1894.
— Sur la variabilité du tissu endocrine dans le pancréas. C. r. S. B., p. 900, 1899.
— Structure d'une greffe chez le chien. Ibid., p. 853, 1902.
— Sur la structure du Pancréas chez quelques Ophidien et particulièrement sur les êlots endocrinés. Arch. d'anat. microsc., 4, 1901.
— Ilots de Langerhans et sécrétion interne. C. r. S. B., 57, II, p. 368, 1905.
— Numération des îlots endocrines dans le pancréas humain. Ibid., p. 504, 1905.
— Lobule et tissu conjonctif dans le pancréas de l'homme. Ibid., p. 539.
— Ilots endocrines et formes de transitions dans le lobule pancréatique p. 542.
— Etude d'un pancréas de lapin etc. Arch. d'anat. microsc., 9, p. 90, 1906.
— Le pancréas. Lyon 1906—7.
— Sur les rapports des îlots endocrines avec l'arbre excréteur dans le pancréas de l'homme adulte. Ibid., 65, 139, p. 1908.
— Preuve expér. du balancement dans les îlots endocrine du pigeon. Ibid., 67, p. 94, 1909.
— Sur l'évolution des îlots endocrine dans les pancréas. Arch. d'anat. microsc., 11, 1909.
Laguesse et Gontier de la Roche, Les îlots de Langerhans après ligature. C. r. S. B., p. 584, 1902.
Laignel-Lavastine, Application de l'imprégnation argentique de Cajal à l'étude histo-chimique de la cellule médullo-surrénale. C. r. S. B., 58, p. 661, 1905.
— Structure des cellules nerveuses de la substance médullaire de la surrénale humaine. Ibid., p. 697—700, 1906; p. 331—332, 1905.
— Inclusion surrénale d'un ganglion solaire. Bull. de la soc. anat. Paris, Nr. 5, 1905.
— Les troubles glandulaires dans les syndromes neuropsychiques. Trib. méd., 1908.
— Des troubles psychiques par perturbation des glandes à sécrétion interne. XVIIIe Congr. des médecins aliénistes et neurologistes. Dijon 1908; Sem. méd., 1908.
— La corrélation des glandes à sécrétion interne et leurs syndromes pluriglandulaires. Gaz. des Hôp., p. 1563, 1908.
Laignel-Lavastine et Aubertin, Adénome médullaire de la capsule surrénale. A. m. e., 20, 1908.
Laignel-Lavastine et Bloch, Syndrome de Basedow. Arch. gén. méd., 1904.
Laignel-Lavastine et Halbron P., Trois cas le tuberculose surrénale sans mélanodermie. Bull. de la soc. anat. Paris, Nr. 4, 1907.
Lambert, Sur l'action des extraits du corps jaune de l'ovaire. C. r. S. B., 62, p. 18, 1907.
Lanceraux, Notes et réflexions à propos de deux cas du diabète sucré avec altération du pancréas. Bull. acad. de méd., III. sér., 7, 1215, 1877.
— Nouveaux faits de Diabète sucré avec altération du pancréas. Ibid., 1888.
Lanceraux et Thiroloix. Le diabète pancréatique. C. r. A., 115.
— Les rapports des lésions des capsules surrénales et de la maladie d'Addison. Arch. gén. méd., p. 5, janvier 1890.
— Les glandes vasculaires. Sem. méd., 1893; Cinquent. de la Soc. de Biol., 1899.
— La trophoneurose acromégalique. Sem. méd., 1895.
Landau E., Zur Morphologie der Nebenniere. I. Mitt. Protokolle d. Naturf.-Ges. b. d. Univ. Dorpat, 1901; II. Mitt. Allruss. Versamml. d. Naturf. u. Ärzte, St. Petersburg 1901; III. Mitt. Sitzungsber. d. Naturf.-Ges. b. d. Univ. Jurjew [Dorpat] 1905; IV. Mitt. I. M., 24, p. 431—446, 1907.
— Über die anatomischen Veränderungen in den Nebennieren bei Arteriosklerose. Z. k. M., 64, p. 237, 1907.
— Altersveränderungen des Venensystems der Nebennieren. Petersb. m. W. 1908.
— Experimentelle Nebennieren-Studien. Dorpat 1908.
Landau M., Zur Behandlung der Beschwerden der natürl. u. anticept. Klimax mit Eierstocksubstanz. B. K. W., 1896.

Landerer P., Zur Kasuistik der Addisonschen Krankheit. Diss., Tübingen 1878.
Lando, Veränderungen der Pankreas bei Lebercirrhose. Z. H. 17.
Landois F., Die Epithelkörperchen. Erg. d. Chir. u. Orthop. I, 1910.
Landolt, Über die Verwendung des Nebennierenextraktes in der Augenheilkunde. C. Augenh., XXIII, p. 321, November 1899.
Landström J., Neuere Anschauungen über die Basedowsche Krankheit. M. K., 1909.
Lane M. A., The cytological characters of the Areas of Langerhans. J. A. Z. 1907.
Lange O., Über die Anwendung des Adrenalin bei Blutungen. M. m. W., 1903.
Langendorff O., Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse. A. A., Suppl. 218, 1889.
— Ältere und neuere Ansichten über die Schilddrüse. Biol. C., 9, 1889.
— Über Veränderungen in den periph. Nerven bei Cachexia thyreopriva. V. A. 128, 1892.
— Über die Innervation der Koronargefäße. C. P., 21, 1907.
Langer C., Wachstum des menschlichen Skeletts mit Bezug auf den Riesen. Denkschrift d. Akad. d. Wiss. Wien, 31, 1872.
Langerhans, Beiträge zur mikr. Anatomie der Bauchspeicheldrüse Diss., Berlin 1869.
— Nebennierenveränderungen beim Morbus Addisonii. V. d. p. G., 7, p. 254, 1903.
Langerhans und Saweliew, Beitr. zur Physiologie der Brustdrüse. V. A., 134, 1893.
Langhans, Über die epithelialen Formen der malignen Struma. V. A., 189, 1907.
Langley J. N., Observ. on the physiol. action of extracts of the suprarenal bodies. J. o. P., 27, p. 237, 1901.
— On the reaction of cells and nerveendings to certain poisons. Ibid. 33, p. 375, 1905 u. 39, p. 235, 1909.
— The sympathetic and other related systems of nerves. Schäfer Textbook of Physiol. II. 1900.
— Das sympathische u. verwandte nervöse System der Wirbelthiere. E. E. 2, II, p. 818.
Langlois P., Destruction des capsules surrénales chez le chien. C. r. S. B., p. 444, 1893; A. d. P., p. 488—498, 1893.
— Maladie d'Addison. Richet Diction. de Phys., I., 1895.
— De l'opothérapie dans la maladie d'Addison. P. m., 19 sept. 1896.
— Action différente de l'extrait des capsules surrénales sur la pression sanguine suivant de l'état d'altération morbide de ces organes. C. r. S. B., p. 942, 1896.
— Sur l'homologie fonctionelle des capsules surrénales des grenonilles et des mammifères. C. r. S. B., p. 184—186. Paris 1897.
— Action des agents oxydants sur l'extrait de capsules surrénales. Ibid., p. 524, 1897.
— Du foie comme organe destructeur de la substance active des capsules surrénales. Ibid. p. 571, 1897.
— Physiopathologie des capsules surrénales. A. d. P., 30, p. 125, 1897.
— Les capsules surrénales. Paris 1897. T. IV des travaux du labor. de Phys. de Ch. Richet.
— Le mécanisme de destruction du principe actif des capsules surrénales dans l'organisme. A. d. P., 30, jan. 1898.
— Sur l'identité physiolog. des corps surrénaux chez les batraciens et les mammifères. A. d. P., 10, 1898.
— A propos de la destruction de l'adrénaline dans l'organisme. C. r. S. B., p. 93, 1904.
Langlois et Charrin, Du rôle des capsules surrénales dans la résistance à certaines infections. C. r. S. B., p. 708, 1896.
Langlois et Rehns J., Les capsules surrénales pendant la période fœtale. Ibid., 1899.
Langstein L., Behandlung d. Rhachitis mit Nebennierensubstanz. J. K., 53, 1901.
Lanz O., Zur Schilddrüsenfrage. Volkmanns Sammlung. Leipzig 1894.
— Über Thyreoidismus. D. m. W., 1895.
— Zur Schilddrüsentherapie des Kropfes. Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte, Nr. 2, 1895.
— Ein Vorschlag zur diätetischen Behandlung von Basedowkranken. Ibid., Nr. 23, 1899.
— Onderzoekingen over de afstammelingen van thyreopriven. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, Nr. 20, 1904.
— Progenitur thyreopriver Tiere. A. k. Ch., 74, 1904.
— Adrenaline en heelkunde. Weekblad, p. 1335, 11. Juni; Virch.-Hirsch, I, p. 736, 1904.
— Cachexia und Tetania thyreopriva. C. Ch., p. 339, 1905.
Lapeinte et Lezène. Gliome primitif de la capsule surrénale. A. m. e., 19, p. 59, 1907.

Larguier des Baucels, Activation du suc pancréatique pur sous l'influence combinée des colloïdes et des électrolytes. C. r. S. B., 57, II, p. 130, 1905.
Lattes L., Über die Zuckerbildung in der künstlich durchbluteten Leber diabetischer Tiere. B. Z., 20, 1904.
Latzko W., Zur Diagnose und Frequenz der Osteomalazie. M. G. G., 1, 1895 und W. k. W., 1893 u. 1894.
— Über Nebennieren und Osteomalazie. W. k. W., p. 239, 1907.
Latzko W. und Schnitzler J., Beitr. z. Organotherapie bei Osteomalacie. D. m. W., 1897.
Laub M., Klinischer Beitrag zur Lehre vom Status thymicus. W. k. W., 1899.
— Über die Wirkung einiger dem Adrenalin verwandter Ketonbasen in der rhinologischen Praxis. W. m. W., 1906.
Launois L., De l'atrophie de la prostrate. De la castration dans l'hypertrophie de la prostate. Ann. d. mal. d. org. gén. ur., 1894.
— Les cellules sidérophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte. C. r. S. B., 55, 1903.
— Glycosurie et hypophyse. Arch. gén. d. méd., 1903.
— Recherchés sur la glande hypophysaire de l'homme. Thèse de Paris, 1904.
— La cellule pancréatique dans l'intoxication par la pilocarpine. C. r. S. B., p. 245, 1904.
— Diapédèse et sécrétion pancréatique active. Ibid., 56, p. 2117, 1904.
— Action de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique. Ibid., p. 579.
— Contr. à l'étude histophysiol. de la sécrétion pancréatique. A. i. Ph., 3, 1905.
— Traveaux récents sur l'anatomie fine des capsules surrénales, particulièrment en ce qui concerne la cellule chromaffine. Biol. méd., Nr. 7, p. 265—283, 1905.
— Contribution à l'étude du sérum des animaux éthyroïdés. C. r., A. 147, p. 263, 1908.
— Nouvelle contrib. à l'étude du sérum des animaux éthyroidés. Ibid., 147, 1908.
Launois et Esmen, Essai d'interprétation du syndrome de Basedow. IX[e] Congr. français des Médecins, 14—16 oct. 1907.
Launois, Loeper et Esmonet, La sécrétion graisseux de l'hypophyse. C. r. S. B., 56, 575, 1904.
Launois et Mulon, Etudes sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation. Arch. de gyn. et d'obstétr., 1904.
Launois et Roy, Etude biologique sur les géants. Paris 1904.
— Gigantisme et infantilisme. Nouv. Icon. de l. Salp., 1902.
— Gigantisme et castration. Rev. intern. méd., 1903.
Laureck, Zur Kasuistik des Morbus Addisonii. Diss., Bonn 1889.
Lauwens R., Exstirpation des Duodenum. Brief an den Herausgeber. P. A., 120, 1907.
Lavrona, L'action de l'iode sur les processus pathologiques expérimentaux provoqués par l'adrénaline dans les vaisseaux sanguins. Arch. scienc. biol., 13, 1909.
Lawrence, Tumour of pineal body. Transact. pathol. soc. London, 50, 1898.
Lazarus P., Experimentelle Hypertrophie der Langerhansschen Pankreasinseln bei der Phloridzinglykosurie. M. m. W., Nr. 45 und Nr. 51 u. 52, 1907.
Lecky H. C., Notes on a case of Addison's disease, rapidly fatal, with symptoms of acut toxaemia. Lancet, 17. Febr. 1906.
Leconte, Etude sur les hémorrhagies des capsules surrénales. Thèse de Paris, 1899.
Lecorché, Traité du diabète. Paris 1877.
Le Dentu, Affection chirurgical des reins et des capsules surrénales. Paris 1889.
Lefèvre, Contribution à l'étude de la maladie d'Addison. Thèse de Paris, 1890.
Lehman, Über Adrenalin (Tierversuche). M. m. W., 1902.
Lehmann A., Beiträge zur Kenntnis der Zuckerbildung aus Eiweiß. Diss. Halle 1902.
Lehmann O., Flüssige Kristalle. Leipzig 1904.
Leichtenstern, Über Morbus Addisonii. D. m. W., 1891.
Lehnerdt Fr., Zur Frage der Substitution des Calziums im Knochensystem durch Strontium. Ziegl. Beitr., 47, 1909.
Leischner H., Über Epithelkörperchen-Transplantationen und deren praktische Bedeutung in der Chirurgie. A. k. Ch., 84, 1907.
Lemoine et Launois, Lésions du pancréas dans le diabète. A. m. e., 3, 1891.
— Beiträge z. Pathologie u. Therapie d. Pankreaserkrankungen. Z. k. M., 51 u. 52, 1904.
Lenhossék M., Das Problem der geschlechtsbestimmenden Ursachen. Jena 1903.

Lenné, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898.
Leonhardt, Experimentelle Untersuchung über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachstum im Organismus. V. A., 149, 1897.
Leopold J. S. und Reuss v. A., Üb. d. Beziehungen d. Epithelkörper z. Kalkbestand d. Organismus. W. k. W., 1908.
Leopold und Ravano, Neuer Beitrag zur Lehre von der Menstruation und Ovulation. A. G., 83, 1907.
Lépine R., Sur la présence normale dans le chyle d'un ferment destructeur du sucre. C. r. A., 110, 1890.
— Etiologie et pathogénie du diabète sucré. A. m. e., 1891.
— Die Beziehungen des Diabetes zu Pankreaserkrankungen. W. m. P., 1892.
— Sur une autointoxication d'origine rénale. C. r. A., p. 991, 1889 und S. m., 1893.
— Sur la participation du pancréas à la thermogenèse consécutive aux lésions cérébrales. C. r. S. B., 51, p. 835, 1899.
— Présence du glucose dans le liquide céphalo-rachidien. Sem. méd., 18 fév. 1903.
— De la glycolyse dans ses rapports avec le diabète sucré. Sem. méd., 1903.
— Sérum antithyroïdien. Lyon méd., 29 nov. 1903.
— Etat du pancréas dans certaines glycosuries toxiques. C. r. S. B., 55, p. 161 u. 1288, 1903.
— Excitation fonctionelle du corps thyroïde au moyen de rayons X. Ibid., 56, 1904.
— Sur la question du diabète rénale. B. k. W., 1905.
— Le goitre exophtalmique devant la sérothérapie. Revue du méd., p. 984, 1906.
— Du rôle des sécrétions dans la pathogénie du diabète sucré. D. A. k. M., 89, 1907.
— L'adrénaline agit-elle directement s. l. fibres sympathiques. C. r. S. B., 65, 1908.
— Le diabète sucré. Paris 1909.
Lépine R. et Boulud, Sur la glycolyse dans le sang in vitro. C. r. S. B. p. 73, 1903.
— Influence de la macération du pancréas sur la glycémie et sur le pouvoir glycolytique du sang. Ibid., 57, II, p. 160, 1905.
— Influence des globules blancs sur la glycolyse. Ibid., 58, I, p. 901, 1906.
— Sur le pouvoir glycolytique du sang des animaux phloridzinés. Ibid., 58, II, p. 93.
— Effets sur la glycémie de la compression de l'aorte près de sa bifurcation. Ibid., 62, p. 1108, 1907.
— Sur la glycosurie sans hyperglycémie. C. r. A., Bd. 143, p. 949, 1907.
— Sur le sucre total du sang. Ibid., 147, 1908.
Lépinois E., Etude sur le chromogène des capsules surrénales et sur l'origine de la coloration rouge, que ces glandes prennent au contact de l'air. C. r. S. B., 51, p. 310, 315, 1899.
Lermitte A., Suprarenal gland extract as a haemostatic. Brit. med. J., 1899.
Lermoyez M., Un grand médicament de l'avenir: l'adrénaline. Presse méd., Nr. 37, 1902.
Lesage J., Recherches expérimentales sur l'adrénaline. Arch. int. de Pharmac., 13, 1904.
— Toxicité de l'adrénaline en injection intraveneuse pour le chien. C. r. S. B., 56, p. 632 u. 709, 1904.
— Toxicité de l'adrénaline en injection intraveneuse pour le chat. Ibid., p. 665 u. 754.
— Phénomène d'accoutumance du cœur du chat à l'adrénaline. Ibid., 56, p. 800, 1904.
— Effets physiologiques du suc pancréatique naturel en injection intraveneuse. Action sur la circulation et respiration. Ibid., p. 938, 1904.
Lesné et Dreyfus, Contr. à l'étude du pouvoir glycolytique du sang. Ibid., p. 1140, 1904.
— A propos de la pancréatectomie expérimentale chez le chien. Ibid., p. 528, 1906.
Létienne, De la senilité. P. m., 1906.
Letulle M., Note sur la dégénérescence graisseuse de la capsule surrénale. Bull. soc. anat., p. 263—264, 1889.
— Surrénalité nodulaire hyperplastique et adénomes, de la capsule surrénale. Ibid. p. 314—337, 1892.
— Mort subite dans la tuberculose des capsules surrénales. Press. méd., 1894.
— Adénomes de la glande surrénale. Arch. de scienc. méd., I, 1, p. 80, 1896.
Leva, Zur Lehre des Morbus Addissonii. V. A., 125, 1891.
— Über den Einfluß gewisser Gifte (Alkohol, Adrenalin, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsubstanzen. M. K., 1907.

Levi della Vida, Sieri tossi specifici per le capsule surrenali. Lo Sperim., 58, 1904.
— Sulla particolare struttura del pancreas in un Lemuride. Ibid., 58, 1904.
Lévi L. et de Rothschild, Oedèmes thyroidienne transitoires. C. r. S. B., 29 déc. 1906.
— Hypothyroïdie et autoinfections à répétition. Ibid., 58, I, p. 797.
— Autothérapie thyroïdienne de la grossesse. Ibid., p. 1018, 1906.
— Corps thyroïde et intestin. Ibid., 62, p. 681, April 1907.
— Intestin, thyroidin et ioncalcium. Ibid., 62, p. 703.
— Traitement thyroïdien. Jbid., 64, p. 932.
— Hyperthyroïde basedowienne. Ibid., 19 déc. 1908.
— Contrib. à l'opothérapie hypophysaire. Soc. de Neurologie, 7 févr. 1907.
— Sur un cas de myopathie atrophique progressive ou de myatonie amélioré par l'opothérapie hypophysaire. Ibid., 6 juin 1907.
— Etude sur la physiopathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse. Paris 1908.
— Le syndrome oculaire de l'instabilité thyroidienne. C. r. S. B., 66, 1909.
Levy, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Diss., Berlin 1890.
Levy A. G., The blood changes after experimental thyroidectomy. Brit. med. Journ., 1898.
Le Wald, A case of Addison's disease. New York, Path. Soc., p. 237, 1901.
Lewandowsky M., Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf das Auge. C. P., 12, p. 599, 1898.
— Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf die glatten Muskeln, im besonderen des Auges. A. A., p. 360, 1899.
— Zur Frage der inneren Sekretion von Nebenniere und Niere. Z. k. M., 37, 1899.
— Wirkungen des Nierenextraktes auf die glatten Muskeln der Haut. C. P., 14, 1900.
— Das histologische Bild der Schilddrüse in Beziehung zu ihrer Funktion. Festschr., Leyden, II, 1902.
Lewaschew S. W., Über eine eigentümliche Veränderung der Pankreaszellen warmblütiger Tiere bei starker Absonderungstätigkeit der Drüse. A. m. A., 26, 953, 1886.
Lewin, Studies on the blood of animals Deprived of the Adrenalin. A. J. P. p. 358, 1901.
— Physiologie und Pathologie der Hypophysis. Diss., Berlin 1906.
Lewin C., Über Epinephrin (Epirenan). Fortschr. d. Med., 23, p. 6, 1905.
Lewin G., Studien über die bei halbseitigen Atrophien und Hypertrophien namentlich des Gesichtes vorkommenden Erscheinungen, mit besonderer Berücksichtigung der Pigmentation. Charité-Annal., p. 619—704, 1884.
— Über Morbus Addisonii mit besonderer Berücksichtigung der eigentümlichen abnormen Pigmentation der Haut. Ibid., p. 630—726, 1885.
— Über Morbus Addisonii. II. Theil. Ibid., 1892.
Lewin M., Das Suprarenin, ein ideales Extraktions- und Dentinanästheticum. D. zahnärztl. W., Nr. 16, 1904.
Lewin und Boer, Quetschung und Ausrottung des Ganglion coeliacum. D. m. W., 1894.
Lewis, Hyperplasia of the chromophile cells of the hypophysis as the cause of acromegaly. Bull. of the Johns Hopkins Hosp., 16, p. 157, 1905 u. J. M., 20, 102.
Leydig F., Lehrbuch der Histologie der Menschen und der Tiere. Frankfurt 1857.
Liborio P. Gomez, The anatomy and pathology of the carotid Gland. Amer. Journ. med. Scien., 136, p. 98—111, 1908.
Lichtenstein, Kritische und experimentelle Studien zur Toxikologie der Plazenta. A. G., 86, H. 2, 1908; C. G., p. 1639, 1908.
— Gegen die plazentare Theorie der Eklampsie-Ätiologie. C. G., Nr. 8, p. 265, 1909.
Lichtwitz L., Über einen Fall von Skelodermie und Morbus Addisonii nebst Bemerkungen über die Physiologie und Pathologie des Sympathikus und der Nebennieren. D. A. k. M., 94, 1908.
— Über Wanderung des Adrenalins im Nerven. A. P. P., 58, p. 221, 1908.
Licini, Der Einfluß der Exstirpation des Pankreas auf die Schilddrüse. Z. f. Ch., p. 107, 1909.
Lieben S., Wirkung v. Extrakten chromaffinen Gewebes a. d. Pigmentzellen. C. P., 20, 1906.
— Zur Physiologie der Tunica dartos. P. A., 124, 1908.
Liebmann A., Über die Nebennieren und den Sympathicus bei Hemicephalen und Hydrocephalen. Diss., Bonn 1886.

Lier E. H. van, Über Adrenalin. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1907. Ref. B. C., VI.
Liefmann E. und Stern R., Über Glykämie und Glykosurie. B. Z., I, p. 299, 1906.
Liégeois, Des glandes vasculaires sanguines. Thèse, Paris 1860.
Liepmann W., Zur Technik und Kritik der Plazentarforschung. C. G., 1909.
Lilienfeld et Monti, Sur la localisation microchimique du phosphore dans les tissus. A. i. B., 19, 1893.
Limon, Etude histologique et histogénique de la glande interstitielle de l'ovaire. Arch. d'anat. micr., V, fasc. II, sept. 1902.
Linossier G. et Lemoine G. H., Note sur l'action néphrotoxique des inj. de sérum normaux. C. r. S. B., 25 avril 1903.
Lindemann, Über das Verhalten der Schilddrüse beim Ikterus. V. A., 1897.
— Sur la mode d'action de certain poisons rénaux. Ann. Inst. Pasteur, p. 49, 1900.
Lindstädt C., Neuere Forschungen über die Verrichtung der Schilddrüse. Berlin 1904.
Linnert K., Vergleichend chemische Gehirnuntersuchungen. W. k. W., 1910 u. B. Z., 26.
Linser, Über die Beziehungen zwischen Nebennieren und Körperwachstum, besonders Riesenwuchs. B. z. kl. Ch., 37, p. 282, 1903.
Lipschitz B., Über Myxoedem. Diss., Berlin 1897.
Lisin, F. Rech. exper. sur les medicaments cardiovasculaires. Arch. intern. Pharmacod., 17, p. 465, 1908.
Lissauer M., Experimentelle Arterienerkrankung beim Kaninchen. B. k. W., 1905.
— Zur Kenntnis der Nebennierenblutungen. V. A., 193, p. 137—148, 1908.
Lisser, Traitement du diabète par les lavements de pancréas. P. m., 1896.
Livini, Parathyroïdes et lobules thymiques. A. i. B., 34, 1900.
Livon Ch., Sécrétions internes, glandes hypertensives. C. r. S. B., p. 98, 25 janvier 1898.
— Corps pituitaire et tension sanguine. C. r. S. B., 51, p. 170, 1899 u. C. r., A., 1899.
— Danger du principe actif des capsules surrénales dialysé. Ibid., 54, p. 1501, 1903.
— Action de l'adrénaline sur les vaissaux. Ibid., 55, p. 271, 1903.
— Action des vieilles solutions d'adrénaline. C. r. S. B., 56, p. 125, 1904.
— Que devient l'adrénaline dans l'organisme. Ibid., 56, p. 539, 1904.
— Destruction de l'adrénaline dans l'organisme. Ibid., 56, 26, p. 1118, 1904.
— A propos de la destruction de l'adrénaline dans l'organisme. Ibid., 56, II, p. 118, 1904.
— Sur le rôle de l'hypophyse. C. r. S. B., 17 juin 1907.
— Action différente des lobes hypophysaire sur le sang du chien. Ibid., p. 618.
— Présentation d'un chien hypophysectomé. Ibid., 18 févr. 1908.
— Inexcitabilité de l'hypophyse. Ibid., 64, p. 177, 1908.
— Pénétration par la voie nerveuse de la sécrétion interne de l'hypophyse. Ibid., 65, p. 744, 1908.
— Sur l'action des extraits du corps jaune de l'ovaire. Ibid., 66, p. 549, 1909.
— Contribution à la physiologie de l'hypophyse. J. d. P. P., XI, p. 16—27, 15 janv. 1909.
Lloyd J., Notes on a case of Addison's disease; recovering during the administration of extract of suprarenal body. Br. m. J., 24. August 1895.
Lobenhoffer, Beiträge zur Lehre der Sekretion in der Struma. M. G. M. C., 20, 1909.
Lochte G., Zur Kenntnis der epithelialen Umwandlung der Thymus. C. a. P., 10, 1899.
Lockhardt Mummery P. et Legge Symes N., Some points on the exper. production of the vascular atony of surgical shock. Br. m. J., 1908.
Lockwood C. B., Upon the presence of adrenal structures in the inguinal canal. J. o. A. a. P., p. 79—83, 1899.
Lode A., Zur Transplantation des Hodens bei Hähnen. W. k. W., 1895.
— Über Zahlen- und Regenerationsverh. d. Spermatozoiden. P. A., 50, 1891.
— Exp. Beitr. z. Physiologie d. Samenblasen. S. W. A., 104.
Lodi, M. Sur un cas des germes aberrants des capsules surrénales dans les ovaires. A. i. B., 27, p. 486—487, 1902.
Loeb, Hypophysis cerebri und Diabetes mellitus. C. i. M., 1898.
Loeb J., Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906.
Loeb L., Influence of iodine preparations on the vascular lesions produced by adrenalin. Ibid., 133, p. 903, 6. June 1907.

Loeb L. und Fleischer, Vergleichende Untersuchung über die Ausscheidung von Jod bei Verabreichung von Jodkali und Sajodin. Z. e. P., IV, p. 716, 1907.
— Über den Einfluß von Jodpräparaten auf die durch Adrenalininjektionen hervorgerufenen Gefäßveränderungen. D. m. W., 1907; A. J. m. s., 133, p. 903, 1907.
Loeb L. and Githens Th. C., The effect of experimental conditions on the vascular lesions produced by adrenalin. Ibid., 130, p. 658, Oct. 1905.
Loeb M., Beitrag zur Lehre vom Diabetes mellitus. C. i. M., Nr. 35, 1898.
Loening K. und Fuss S., Schilddrüsenveränderungen bei Adipositas dolorosa (Dercumsche Krankheit). V. 23. C. M., p. 224—232, 1906.
Loeper, Action de l'adrénaline sur les organs hématopoétiques. C. r. S. B., 55, p. 1452.
— L'action de l'adrénaline sur l'appareil cardiovasculaire et sur la capsule surrénale. Ibid., p. 1453, 1903.
Loeper M. und Crouzon O., L'action de l'adrénaline et des extraits surrénaux sur le sang. Ibid., 55, p. 1376, 1903.
— L'action de l'adrénaline sur le sang. A. m. e., 16, p. 83, 1904.
— Purpura hémorrhagique traité par l'adrénaline, guérison. Bull. méd., 1903.
Loeper et Esmonet, La sécrétion graisseuse de l'hypophyse. Thèse de Paris, 1904. C. r. S. B., 56, p. 575, 1904.
Loeper et Oppenheim, Maladies des capsules surrénales. Paris, 1906.
Loeper et Roy, Glycosurie et hypophyse. C. r. S. B., 55, p. 382—384, 1903.
— Gigantisme et acromégalie. Nouv. Icon. de la Salpêtrière, 16, p. 163, 1903.
Loewenstein, Die Entwicklung der Hypophysisadenome. V. A., 188, p. 44, 1907.
Loewenthal N., Lésions cérébrales des chiens éthyroïdés. Rev. méd. Suisse rom., 1887.
— Über eigentümliche Zellengebilde im Sympathicus des Frosches. I. M., 11, 1894.
Löwenthal und Wielrecht, Die Behandlung der Tetanie mit Nebenschilddrüsenpräparaten. M. K., 1907.
Loewi O., Eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. W. k. W., p. 747, 1907 und A. P. P., 59, 1908.
— Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluß auf d. Stoffwechsel. v. Noordens Handb. d. Pathologie d. Stoffwechsels, II, 1907.
Loewi O. und Meyer H., Über die Wirkung synthetischer dem Adrenalin verwandter Stoffe. A. P. P., 53, p. 213, 1905.
Loewit M., Diabetesstudien. I. Kältediabetes und Organfunktion. II. Ein Beitrag zur Lehre von der Adrenalinämie beim Frosche. A. e. P., 60, p. 1, 1909; ibid., 60, p. 420.
— Diabetesstudien. III. Mitt. D. Pankreasdiabetes b. Frosche. A. P. Th., 62, 1909.
— Vorlesungen über allg. Pathologie. Fieber, Jena 1898.
Loewy A., Neuere Unters. z. Physiologie der Geschlechtsorgane. E. P., 2, 1903.
Loewy und Richter, Sexualfunktion und Stoffwechsel. A. P., Suppl., 1899.
— Zur Frage nach dem Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. C. P., 1902.
Lohmann A., Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebenniere. P. A., 118, p. 215, 1907.
— Über die Verteilung des blutdruckherabsetzenden Cholins in der Nebenniere. C. P., 21, p. 139, 1907.
— Zur Physiol. d. Schilddrüse. Sitzungsber. d. Gesellsch. Naturw. Marburg, 25. Mai 1908.
— Über die antagonistische Wirkung der in den Nebennieren enthaltenen Substanzen Suprarenin und Cholin. P. A., 122, p. 203, 1908.
— Neurin, ein Bestandteil der Nebennieren. P. A., 128, p. 142, 1909.
Loisel G., Grenouille femelle présentant les caractères sexuels secondaires du mâle. C. r. S. B., 53, p. 204, 1901.
— Terminaisons nerveuses et éléments glandulaires de l'épithélium séminifère. Ibid., 54, p. 346, 1902.
— Sur l'origine embryonnaire et l'évolution de la sécrétion interne du testicule. Ibid., p. 952 und 1037, 1902.
— Etude sur la spermatogenèse chez le Monceau domestique. J. A. P., p. 112—177, 1902.
— La sexualité. Revue scient. série 4, T. XIX, Nr. 22, mai 1903.
— Croissance comparée en poids et en longueur des fœtus mâle et femelle dans l'espèce humaine. C. r. S. B., 55, p. 1235, 1237, 1903.

Loisel G., Les poisons des glandes génitales. Première note. Recherches et expérimentation chez l'oursin. Ibid., 55, p. 1329, 1903.
— Sur les sécrétions chimiques de la glande génitale mâle (à propos d'un prétendue glande interstitielle du testicule). Ibid., 56, p. 27, 1904.
— Contributions à l'étude des sécrétions chimiques des glandes génitales. Les pigments élaborés par le testicule du Poulet. Ibid., 56, p. 104, 1904.
— Les caractères sexuels secondaires et le fonctionnement des testicules chez la grenouille. Ibid., 56, p. 446, 1904.
— Sur l'origine et la double signification des cellules interstitielles du testicules. Ibid., p. 448.
— Recherches sur les ovaires de grenouilles vertes. Ibid., p. 504.
— Recherches comparatives sur les toxalbumines contenues dans divers tissus de grenouille. Ibid., 56, p. 883 u. 889, 1904.
— Les poisons des glandes génitales (suite.) IV. Recherches sur les mammifèrs. Conclusions générales. Ibid., 57, I. p. 77, 1905.
— Conservation des poisons génitaux. Ibid., p. 80.
— Substances toxiques des œufs extraites de tortue et de poule. Ibid., p. 133.
— Les phénomènes de sécrétion dans les glandes génitales. Revue générale et faits nouveaux. J. A. P., ann. 15, p. 536—562, 1904 u. 41, p. 58, 1905.
— Stérilité et alopecie chez les cobayes soumis antérieurement à l'influence des poisons ovariens de grenouille. C. r. S. B., 57, II, p. 463, 1905.
— Recherches des graisses et des lecithines dans les testicules de cobayes en évolution. Ibid., 57, II, p. 584, 1905.
— Les substances graisses dans les glandes génitales d'oursin en activité sexuelle. Ibid., p. 586.
— Considérations générales sur la toxicité des produits génitaux. Ibid., 57, II, p. 511, 1905.
— Expériences sur la toxicité des œufs de canards. Ibid., 57, II, p. 460, 1905.
— Toxicité des œufs de poule et de tortue. Ibid., p. 403.
— Croissance des cobayes normaux ou soumis à l'action du sel marin ou du sperme de cobaye. Ibid., p. 506.
— Toxicité du liquide séminale de cobaye de chien et de tortue. Ibid., p. 509.
— Contribution à l'étude de l'hybridité. Oeufs de canards domestiques et de canards hybrides. Ibid., p. 587.
— Expérience sur la toxicité des œufs de canards. Toxicité des œufs de poule et de tortue. Ibid., p. 400.
Lombroso U., Sul diabete sperimentale e la secrezione pancreatica esterna. Giorn. R. Accad. Medic. di Torino, 1902.
— De l'influence des phénomènes lipolytiques dans l'absorption des graisses chez les chiens dépancréatisés. C. r. s. B., 55, p. 400, 1904.
— Observations histologiques sur la structure du pancréas du chien, après ligature et résection des conduits pancréatiques. Ibid., 57, p. 610, 1904.
— Observations histologiques sur la structure du pancréas du pigeon, après ligature et résection des conduits. Ibid., p. 611.
— Über die Rolle des Pankreas bei der Verdauung und Resorption der Kohlehydrate. H. B., 8, p. 51.
— Sui fenomeni consecutivi all' estirpazione del pancreas non più funzionante regolarmente. Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino, 11, anno 68, Fasc. 5/6. 1905.
— Sur la structure histologique du pancréas après ligature et section des conduits pancréatiques. J. d. P. P., Nr. 1, 1905.
— Sugli elementi che partecipano alla funzione interna del pancreas. Arch. di fisiol., 3, F. 2, 215, 1906.
— Sulla funzione del pancreas nel ricambio materiale. Torino 1906.
— Über die Beziehungen zwischen der Nährstoffresorption und den enzymatischen Verhältnissen im Verdauungskanal. P. A., 112, 1906.
— Über die enzymatische Wirksamkeit des nicht mehr in den Darm sezernierenden Pankreas. H. B., 11, 81, 1907.
— A proposito della nota del dottore Visentini: Sulla Funzione del pancreas. Gazz. med. Ital., Nr. 48. Pavia 1907.

Lombroso U., Zur Beantwortung von O. Hess: Die Ausführungsgänge des Hundepankreas mit Bezug auf Fettresorption. Med. Naturwiss. Arch., 1. Heft, 3. Berlin.
— Zur Frage über die innere Funktion des Pankreas mit besonderer Rücksicht auf den Fettstoffwechsel. A. P. P., 56, 1907.
— Su gli elementi che compiono la funzione interna del pancreas. Arch. Farmac., 5, 201, 1908.
— Sulla lipasi del secreto intestinale. Rend. R. Accad. dei Lincei, 17, ser. 3, 136. Roma 1908.
— Kann das nicht in den Darm sezernierende Pankreas auf die Nährstoffe einwirken? A. P. P., 60, p. 99, 1908.
— Influenza di un segmento di pancreas completamente separato dai suoi normali rapporti nervosi. Boll. Associazione cultori Scienze mediche e naturali. Roma 1908.
— Sulla teoria umorale degli „Ormoni". Il meccanismo della secrezione pancreatica ed intestinale. Lo Sperimentale, 1908.
— Zur Frage der Beziehung zwischen innerer Pankreasfunktion und Nervenwirkung. Folia Neurobiologica, III, Nr. 2, 1909.
— La secrezione interna del pancreas. Il Tommasi, 1909.
— Die Gewebselemente, welche die innere Funktion des Pankreas besorgen. E. P., IX, 1909.
Lombroso N. e. Sacerdote A., Sulle modificazioni istologiche del pancreas di coniglio dopo la ligatura del dutto di Wirsung. Rend. R. Accad. di Lincei Roma 1908.
Lomer R., Eigentüml. Verhalten der Nebennieren bei Hemicephalen. V. A. 98, p. 366, 1884.
— Antithyreoidin Moebius bei Basedowkrankheit mit Psychose. M. m. W., 1905.
Lo Monaco e v. Rynberk, Sulla funzione dell' ipofisi cerebrale. Atti accad. dei Lincei, 10, p. 117, 212 und 265, 1901.
— Ric. sulla funzione della ipofisi cerebrale. Riv. di Neuropath. Roma, Nr. 9 u. Nr. 10, 1901.
Longworth S. G., The action of some suprarenal preparations. B. m. J., 1902.
Lorand A., Les rapports du pancréas avec la thyroïde. Ibid., 56, p. 488, 25 mars 1904.
— Pathogénie du diabète dans l'acromégalie. Ibid., 56, p. 554, 1 avril.
— On the bloodglands as Pathogenic factors in the production of Diabetes and Obesity. Transact. of the Path. Soc. of London, 57, I, 13, 1906.
— Klinische Beiträge zur Frage über die Beziehungen der Schilddrüse zum Diabetes. 79. V. d. N. Ä., p. 40—41; Klin. therap. W., 1907.
— Sur les rapports de la thyroïde avec les reins, avec considération sur la pathogénie de la goutte. C. r. S. B., 62, p. 129, 1907.
— Note sur la pathogénie de la narcose. Ibid., 60, p. 908.
— Die rationelle Behandlung der Zuckerkrankheit. Berlin 1909.
— Das Altern. 2. Aufl. Leipzig 1909.
Lord, The pineal Gland its normal structure some general remarks on its pathology. Transact. of the pathol. soc. of London, 50, p. 18, 1898.
Lortat-Jacob L., Influence de la thyroïdectomie partielle sur la gestation et la lactation chez la lapine. C. r. S. B., 56, p. 61, 1904.
Lortat-Jacob L. et Sabaréanu G., Pathogénie de l'athérome artériel et thyroïdectomie. Ibid., 19 nov. 1904.
— Du rôle de la castration dans la production de l'athérome expérimental. Ibid., 57, p. 583, 17 avril 1905.
Lothringer, Untersuchung an der Hypophysis einiger Säugetiere und des Menschen. A. m. A., 28, p. 257, 1886.
Lubarsch O., Über die Abstammung gewisser Nierengeschwülste von embryonal versprengten Nebennierenkeimen. V. A., 137, 1894.
— Beitr. z. Histologie d. von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Ibid., 135, 1894.
— Allg. Pathol. u. path. Anatomie der Nebennieren. L. O., I, p. 488, 1896.
— Über d. Vorkommen kristall. Bildungen in d. Zellen d. Hodens. V. A., 145, 1896.
— Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerungen. V. A., 183, 1906.
Lublinski, Jodismus acutus und Thyreoiditis acuta. D. m. W., 1906.
— Über die Anwendung des synthetischen Suprarenins. B. k. W., 1907.
Luciani L., Fisiologia dell' uome. II. Le secrezioni interne protettive. Milano 1904.
Lucibelli, Contributo alla fisiopatologia della capsule surrenali. Gazz. d. osp., p. 1221, 1901.

Lucien M., Thymus et athrepsie. C. r. S. B., 64, p. 559.
— Etude anatomo-pathologique sur l'hypertrophie du thymus. Ibid., 64, p. 921.
Lucien M., Considération anatomo-pathologiques sur l'athrepsie. Réun. biol. de Nancy, 10 juillet 1908.
— Capsules surrénales et athrepsie. C. r. S. B., 64, März 1908.
Lucien et Parisot, Etude physiologique et anatomique du thymus dans l'athrepsie. Ibid., 64, p. 747.
— Variations pondérales de l'hypophyse consécutivement à la thyroïdectomie. Ibid., 65, p. 261 u. 771, 1908.
— Influence de la thymectomie sur la croissance. Soc. med. Nancy. 22. Juli 1908.
Lüdke H., Über Zytotoxine mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotoxine und Thyreotoxine. M. m. W., 1905.
— Die Antikörperproduktion als zellulärer Sekretionsprozeß. B. k. W., 1905.
Lüthje H., Zur Frage der Zuckerbild. im tier. Organismus. M. m. W., 1902.
— Ist die Zerstörung des Zuckers nach Pankreasexstirpation vollständig aufgehoben? Ibid., 1903.
— Über die Kastration und ihre Folgen. A. P. P., 48 und 50, 1903.
Lützone E., Über den Einfluß von diuretisch wirkenden Mitteln auf das Zustandekommen der alimentären Glykosurie. Diss., Göttingen 1907.
Luff A. P., On the uses of the calcium salts in morbid conditions. Br. m. J., 1909.
Luksch F., Funktionsstörungen der Nebenniere bei Allgemeinerkrankungen, Intoxikationen und Infektionen. W. k. W., 1905.
— Über die Störung der Nebennierenfunktion bei Infektionskrankheiten. B. k. W., 1909.
Luna E., La morfologia delle ghiandole soprarenali dell' uomo nelle varie fasi del loro sviluppo. An. An., 33, p. 383, 1908.
Lundborg, Die Entwicklung der Hypophysis bei Knochenfischen und Amphibien. Z. A., 7, 1894.
— Spielen die Glandulea parathyroideae in der menschlichen Pathologie eine Rolle? D. Z. N., 27, p. 217, 1904.
— Hypothese betr. d. Natur d. kataton. Symptomenkomplexe. Centbl. f. Nervenh., 1905.
Lupó, Tiroidectomie. Alterazioni nei centri nervosi. Progresso med., Napoli 1888.
Luschka H., Die Steißdrüse des Menschen. V. A., 18, 1859.
— Der Hirnanhang und die Steißdrüse. Berlin 1860.
— Über die drüsenartige Natur des sog. Ganglion intercaroticum. V. A., p. 405—411, 1862.
Lusena G., Sulla patogen. del morbo di Basedow. Cron. d. Clin. med. di Genova, 1897.
— Sull' organoterapia paratiroidea. Ibid., 1898.
— Fisiopatologia dell'apparecchio tireoparatiroideo. Diss., Florenz 1899.
— Sui rapporti funzionali fra la tiroide e la glandule paratiroide. Ibid., 1900.
— La resistenza alle intossicazioni bacteriche dopo l'estirpazione delle capsule surrenali. Boll. della R. Acad. med. di Genova, anno XVIII, Nr. 1, 1903; Ref. B. C., II, p. 246.
— Nuove ricerche sull' aparrechio tireoparatirodea. Rif. med., 1906.
Lusk G., The influence of cold and mechanical exercise on the sugar excretion in phlorizin glycosuria. A. J. P., Bd. 22, p. 163, 1908.
— The production of sugar from glutamic acid ingested in phlorizin glycosuria. Ibid., p. 144.
Lustig, Sugli effetti dell' estirpazione del plesso celiaco. Lo Sperim., 1890—1891; Arch. per le scienz. med., 13, p. 129, 1889; Zieglers Beitr., 7, p. 431, 1889.
— Über die Ätiologie des endemischen Kropfes. X. Kongr. intern. Berlin 1890.
Lyman Green Ch., Akromegaly associated with symptoms of myxoedem. New York med. Journ., Oct. 1905.

Maas O., Über Veränderungen im Zentralnervensystem nach Unterbindung der Schilddrüsengefäße. B. k. W., 1902.
Maas P., Exper. Untersuchung über die Innervation der Kranzgefäße. P. A., 74, 1899.
Macaroff G., Action mydriatique du sérum et de l'urine dans les néphrites et chez les animaux néphrectomisés. Presse méd., 13 janv. 1909.
Mac Callen F., Adrenalin und Drucksteigerung. Engl. ophth. Ges., 6, 5, 1903.

Mac Callum W. G., On the Production of Specific Cytolytic Sera for Thyroid and Parathyroid, with Observations on the Physiology and Pathology of the Parathyroid Gland especially in its relation to exophthalmic Goiter. Med. News, 31. October 1903.
— Tumor of the parathyroid gland. John Hopk. Hosp. Bull., 16, Nr. 168, 1905.
— Die Beziehung der Parathyroiddrüsen zu Tetanie. C. a. P., 76, 1905.
— On the relation of the islands of Langerhans to glycosuria. Bull. John Hopk. Hosp., 20, p. 265, 1909.
Mac Callum W. G. and Voegtlin C., On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. Bull. of the John Hopk. Hosp., 19, p. 91, march 1908 und C. G. M. C., 11, 1908.
— On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. J. e. M., 11, p. 118, 1909.
— On the relation of calcium metabolism to tetany and the cure of tetany by administration of calcium. Proc. Soc. exper. Biol. Med., Vol. 5, p. 84.
Mac Carrison R., Observations on Endemic Cretinism in the chitral and gilgit valleys. Lancet, 31. October 1908.
— A Summary of further Researches on the Etiology of Endemic Goitre. P. R. S., Vol. 81, p. 31, 1909.
— Further researches on the Etiology of Endemic Goitre. Quart. Journ. of Med., Vol. II, 7, p. 279, 1909.
Mac Curdy J., The influence of thyreoidectomy on alimentary glycosuria. J. e. M., XI, p. 798.
Mac Crudden, The effect of castration on the metabolism in osteomalacia. A. J. P., XVII, p. 211.
— The composition of bone in osteomalacia. Ibid., XVII, p. 32.
Mac Kenzic Dan., Suprarenal gland extract in the epistaxis of haemophilia. Br. m. J., p. 1009 u. 1226, 27. April 1901.
Mac Lanthlin, Report of a case of Addison's disease, Med. News, 1895.
Macleod J. J. R. and Dolley, Studies in experimental glycosuria. I. On the existence of afferent and efferent nerve fibres, controlling the amount of sugar in the blood. A. J. P., 19, p. 338, 1907.
— The effect of expressed tissues juices of muscle on the mammalian heart beat. Ibid., p. 426.
— Studies in experimental glycosuria. II. Some experiments on the nature of the glycogenolytic fibres in the great splanchnic nerve. Ibid. 22, p. 373, 1908.
— Studies in experimental glycosuria. IV. The cause of the hyperglycaemia produced by asphyxia. A. J. P., 23, p. 278, 1909.
— Experimental glycosuria. J. o. P., 32, Juli 1905.
Macleod and Ruh, Studies in experimental glycosuria. III. The influence of stimulation of the great splanchnic nerve on the rate of disappearence of glycogen from the liver, deprived of its portal blood supply or of both its portal and systemic blood supplies. A. J. P., 22, p. 397, 1908.
Mac Lennin A., An experimental investigation into the function of the thymus gland. Glasg. med. Journ., August 1908.
Mac Munn, Sulle funzione della capsule surrenali. Il Morgagni, II, Nr. 9, p. 106, 1889.
Mac William, Mackie and Murray, Intravascular injection of salts and of nucleoproteid. J. o. P., 30, p. 381, 1904.
Madelung, Über Verletzungen der Hypophysis. A. k. Ch., 73, p. 1066, 1904.
Magendie, Rech. physiol. et cliniques sur les liquides céphalo-rachid. Paris 1842.
Magnus, Über das anatomische Verhalten der Nebennieren der Thyreoidea, Thymus und des Sympathicus bei Hemicephalen. Diss., Königsberg 1889.
— Ovariets betydning for svangerskabet med saerligt hensyntil Corpus luteum. Norsk. Mag. f. L., Ref. in Frommels Jahresber., 1902.
— Serumbehandlung von M. Basedowii. Norsk Magazin für Lägevidenskob, Nr. 7, 1905.
— Über die Entstehung der Hautoedeme. A. P. P., 42, 1899.
— Suprarenin bei Sipunculus, Wirkung auf glatte Muskeln. A. P. P., 50, 1903.
— Die Bewegungen des Darmkanales. Zusammenfassend. E. P., 7, 1908.

Magnus-Levy A., Über den respiratorischen Gaswechsel und den Einfluß der Thyreoidea etc. B. k. W., 1895.
— Untersuchung zur Schilddrüsenfrage, Gas- und Stoffwechseluntersuchung bei Schilddrüsenfütterung, Myxödem, Morbus Basedowii und Fettleibigkeit. Z. k. M., 33, 1897.
— Über Myxoedem. Ibid., 52. Die Therapie des Myxoedem. Th. G., 1907.
— Untersuchungen über Azidosis bei Diabetes mellitus. A. P. P., 45, 1901.
— Die Azetonkörper. Erg. d. inn. Med. u. Kind., 1, 1908.
— Organtherapie und innere Sekretion. Mod. ärztl. Bibl., Berlin 1906.
— Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger Drüsen ohne Ausführungsgang. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechsels, II, p. 352—354, 1907.
— Der respiratorische Gaswechsel in Krankheiten. C. k. M., 1906.
— Chylurie und Diabetes. Z. k. M., 67, 1909.
Magnus and Schaefer, The action of pituitary extracts upon the kidney. J. o. P., 27 p. IX, 1901—02.
Mahé, Essai sur le traitement de la maladie d'Addison. Thèse de Paris, 1894.
Mahu et Ichard, Adrénaline. Journ. de. méd., 10 avril 1904.
Maignon F., Mode de répartition du glycogène musculaire chez les sujets alimentés et inanitiés. C. r. A., 145, p. 334, 1907.
— Du rôle des graisses dans la glycogénie ches les sujets sains et les diabétiques. C. r. S. B., 64, p. 11, 14, 1908.
Mainzer, Vorschlag z. Behandlung d. Ausfallserschein. nach Kastration. D. m. W., 1896.
Mairet et Bosc, Recherches sur les effets de la glande pituitaire administrée aux animaux, à l'homme sain et à l'épileptique. C. r. S. B., p. 348, 1896; A. d. P., p. 600, 1896.
Maisch Ch. O., Three cases presenting indications of Addison's disease during infancy and childood, with post mortem and histological reports in two. Postgrad. 14, 1899.
Maisonave, Contr. à l'étude de l'opothérapie orchitique. Thèse, Lyon 1903.
Maj A., Su di un caso di Morbo d'Addison venuto a guarigione. Clin. med. Ital., 1901.
Malcolm John, On the influence of pituitary gland substance on metabolism. J. o. P., 30, p. 270, Dez. 1904.
Malsen H. v., Geschlechtsbestimmende Einflüsse und Eibildung des Dinophilus apatris. A. m. A., 69, p. 63, 1907.
Malvoz E., Corps thyroïde et immunité. C. r. S. B., 65, p. 69—70, 1908.
Mamlock, Zusammenfass. über Adrenalin. Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., 7, 1904.
Manasse P., Über die hyperplastischen Tumoren der Nebenniere. V. A., 133, 1893.
— Über die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und dem venösen Kreislauf. Ibid., 135, 1894.
— Zur Histologie und Histogenese der primären Nierengeschwülste. V. A., 143, p. 278; ibid. 145, p. 113—157, 1896.
— Über zuckerabspaltende phosphorhaltige Körper in Leber und Nebenniere. Z. ph. Ch., 20, p. 478, 1895.
Manca P., Il rene del cane dope l'ablazione completo dell'apparecchio tiroparatiroidea. Arch. di biol. norm. e pathol., 59, 1906.
Mandl L., Beitr. z. Kenntn. d. Funktion d. weibl. Keimdrüse. Festschr. f. Chrobak, 1903.
— Diskussionsbemerkungen zu Fraenkels Vortrag. C. G., 28, 1904.
Mandl L. und Bürger O., Die biolog. Bedeutung der Eierstöcke nach Entfernung der Gebärmutter. Leipzig u. Wien 1907.
Mandlebaum F. S. et Celler H. L., Contr. à l'étude de l'anatomie pathologique de la myasthenie grave. J. e. M., X, 3, 1908.
Manicardi G., La paraganglina Vassale nelle atonie gastro-enteriche. Rif. med., 1903.
Mankowski A., Nouvelles données sur la microphysiologie du pancréas, le rôle des îlots de Langerhans. Séance du XIII. Congr. int. de méd. à Paris 1900, 3, pag. 302.
— Über die mikroskopischen Veränderungen des Pankreas nach Unterbindung einzelner Teile. A. m. A., 59, 286, 1901.
— Über die belebende Wirkung des Nebennierenextraktes bei drohendem Chloroformtode. Wratsch., 1897, Ref. St. Petersb. med. W., 1897.
— Les moyens les plus simplex pour préparer l'extrait des capsules surrénales et son action sur l'organisme animale. Arch. rus. de Path., III, 3, p. 387, mars 1898.

Mankowsky, Zur Frage nach den Zellgiften (Zytotoxinen). Russki Wratsch, 1902; Russ. A. f. Path., XIV, 1; Ref. in C. f. B., 32, Nr. 19.
Mankiewicz O., Über die bösartigen Tumoren der Nebenniere. Diss., Straßburg 1888.
Mann J. Dixon, On Addison's disease. Lancet, p. 655, 21. März, p. 711, 28. März, p. 764, 4. April. London 1891.
Mann Fr., Über Bronzehaut. Diss., Greifswald 1893.
Mansfeld G., Die Verhütung der Adrenalinarteriosklerose. W. k. W., p. 1650, 1908.
Mansfeld und Rabdeleo, Die Verhinderung der Adrenalinarteriosklerose. Orvosi Hetilap, 1908.
Manouchine, Blutgerinnung, Leukocyten und Pepton. Wratsch, J. d. P. P., XI, 1909.
Maragliano, Maladie d'Addison. Rif. med., 1894.
— La cosa della malattia di Basedow. Gazz. Osped., 1900.
— Note clinic. chim. e sperim. sulle nefriti. La Clinic. Med. Ital., p. 437, 1902.
Marassini, Dei fenomeni consecutivi all' estirpazione del plesso celiaco. A. Sc. Med., Pavia 97, 1903.
— Ricerche sopra l'azione tossica dei nucleo-proteidi del fegato. Contributo allo studio del meccanismo d'azione delle cosidette citotossine specifiche. Ref. B. C., I, p. 804, 1903.
— Contribution à l'étude de la structure et de la fonctions des capsules surrénales. A. i. B., 46, p. 73—82.
— Sopra le modificazioni che si hanno nelle capsule surrenali in rapporto con alcune variazioni della funzione genitale e della funzione renale. Lo Sperim., 40, p. 197, 1906.
— Sopra la minuta struttura dei vari elementi delle capsule soprarenali e sul loro probabile valore funzionale. Monit. zool. Ital., XVII, No. 2 e 3, p. 42—60, 1906.
— Contr. sper. allo studio della funzione dell' isole di Langerhans. Riv. d. Sc. Nat., Pavia 1907.
— Sopra una particolare modific. delle glandule duoden. dopo l' allaciatura d. cond. d. Wirsung. Ibid., 1908.
Marbé S., Les opsonines dans les états thyroïdiens. I. Les opsonines des animaux hyperthyroïdes. C. r. S. B., 64, p. 1058, 13 juin 1908.
— II. Les opsonines des animaux éthyroïdés. Ibid., p. 1113, 20 juin 1908.
— III. Les opsonines et la phagosytose chez les myxœdémateux. Ibid., 12 déc. 1908.
— IV. Actions directe, in vitro, du corps thyroïde. Ibid., 13 mars 1909.
— La phagocytose chez l'animaux hyperthyr. et ethyr. Ibid. 26. Juni 1909.
Marburg O., Die Adipositas cerebralis. Beitr. z. Pathol. der Zirbeldrüse. W. m. W., 1908.
— Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldrüse. Die Adipositas cerebralis. Arb. a. d. neurol. Institute a. d. Wien. Univ., XVII, 1909.
Marchand F., Über eine eigentümliche Erkrankung des Sympathicus der peripherischen Nerven (ohne Bronzehaut). V. A., 81, 1880.
— Über akzessorische Nebennieren im Ligamentum latum. V. A., 92, 1883.
— Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen Anatomie der Glandula carotica und der Nebennieren. Festschr. f. R. Virchow, I, p. 537, 1891.
— Über den Prozeß der Wundheilung. D. Ch., Lief. 16. Stuttgart 1901.
Marchesi, La meccanica respiratoria dei cani tiroïdectomizzati. Arch. p. le Scienc. Med., 17.
Marchetti S., Über eine Degenerationszyste der Nebenniere mit kompensatorischer Hypertrophie. V. A., 172, p. 472—479, 1903.
— Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Nebennieren. Ibid., 177, p. 227—247, 1904.
— Schilddrüsenpräzipitine. Rif. med., 1907.
Marcuse W., Über die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Z. k. M., 26, p. 225, 1894.
Marenghi G., Sull' esportazione delle capsule surrenali in alcuni mammiferi. Rendiconti del' Inst. Lombard., 2, 36, p. 543, 1903; Autoref. in B. C., II, p. 152 und Lo Sperim., 57, 1903.
Maresch, Kongenitaler Defekt der Schilddrüse etc. Z. H., 19, 1898.
Mariani F., Ricerche sperimentali sulla funzione delle capsule surrenali Clin. medic. Ital., 1906.
Marie, Sur deux cas d'acromégalie, hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques. Rev. de Méd., p. 298, 1886.

Marie, L'acromégalie. Nouv. Icon. de la Salpêtrière, 1, p. 173, 1888; 2, p. 45, 1889; Progrès méd., 1889.
— Acromégalie. Brain, 12, p. 59—81, juillet 1890 u. Soc. m. Hôpit., 1896.
Marie P. et Marinesco G., Sur l'anat. patholog. de l'acromégalie. A. m. e., 1891.
Marine D. and Lenhardt C. H., Relation of iodin to the structure of human thyroids. Relation of iodin and histologic structure to diseases in general, to exophthalmic goitre to cretinism and myxoedema. Arch. int. Med., IV, p. 440, 1909.
— Effects of the administration or the with holding of iodin containing compounds in normal, colloid or actively hyperplastic (parenchymatous) thyroids of dogs. Ibid., IV, p. 253, 1909.
Marinesco G., De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. C. r. S. B., 44, p. 509, 1892.
— Trois cas d'acromégalie traités par des tablettes de corps pituitaire. Semaine méd., p. 484, 1895.
— Tetanie d'origine parathyroïdienne. S. m., 1905.
— Contr. à l'étude de la myasthénie grave pseudo-paralytique. Ibid., p. 241, 1908.
Marinesco et Minea J., Note sur les changements morphologiques des cellules des ganglions greffés sur des animaux privés de leur appareil thyro-parathyroïdien. C. r. S. B., p. 239—241, 1908.
Marinesco et Parhon C., Sur l'influence de la thyroïdectomie sur la survie des animaux en état d'inanition. C. r. S. B., 67, p. 306, 1909.
— L'influence de l'ablation de l'appareil thyro-parathyroïdien sur la graisse surrénale. C. r. S. B., 64, p. 768, 1908.
Marini N., Considerazioni sulla patogenesi dell' ateromasia adrenalinica e dell' ateroma in generale. Gaz. degli Osped., 26, 22, 1905.
Marino-Zucco, Recherches chimiques sur les capsules surrénales. A. i. B., 10, 325, 1888.
— Présence de la Neurine dans le sang. A. i. B., 21, p. 437, 1894.
Marino-Zucco und Dutto, Chemische Unters. üb. die Addisonsche Krankheit. M. U., 14, p. 617, 1892.
Marino-Zucco F. und S., Untersuchungen über die Addisonsche Krankheit. Ibid., XIV, p. 59—63, 1892. Ital.: Rif. med., VIII, 64, 1892.
Marischler J., Ein Fall von lymphatischer Leukämie und einem Grawitzschen Tumor der rechten Niere. W. k. W., 1896.
Marro, La puberté. Paris 1900.
Marshall C. F., A case of Addison's disease; necropsy; remarks. Lancet, 3. Oct. 1891.
Marshall F. H. A. and Jolly W. A., Physiology of reproduction. Lancet, 1905. — On the results of heteroplastic ovarian Transplantation as compared with those produced by transplantation in the same Individual. Quart. Journ. of exp. Phys., 1 u. 2, 1908.
Martin A., L'adrénaline dans le traitement des hémopthysies. Progr. méd., p. 732, 1907.
Martin Ch., The Nerve theory of menstruation. Brit. Gyn. Journ., 1893.
Martineau, De la maladie d'Addison. Paris 1864.
Martini de Ch., Sur un cas d'absence congénitale des capsules surrénales. C. r., A. 43, p. 1052—1053, 1856.
Martin-Magron e Ordonnez, Anat. et physiol. des glandes vasc. sang. Thèse 1860, Canstatts Jahrb., VI, p. 272, 1863.
Martinotti C., Sull' estirpazione del pancreas. Giorn. R. Accad. Med. di Torino, 348, 1888.
— Sui fenomeni consecutivi all' estirpazione del pancreas. Ibid., 338.
— Contribution à l'étude des capsules surrénales. Giorn. della R. Acc. di med. di Torino, LV, p. 299—301, 1892; A. i. B., 27, p. 284—286.
— Sur les altérations des capsules surrénales consécutives à l'occlusion des veines centrales respectives. A. i. B., 49, p. 236—240, 1908.
Marum A., Über die Beziehungen über den Glykogengehalt der Organe und der Azidose beim Phloridzindiabetes. H. B., X, p. 105, 1907.
Masay F., L'Hypophyse. Étude de Physiologie pathologique. Thèse de Bruxelles, 1908.
— Recherches sur les effets d'un sérum hypophyse toxique. Ann. de la Soc. méd. et nat., p. 91, 1908.
Masoin P., Influence de l'exstirpation du corps thyroïde sur la toxicité urinaire. A. d. P., 1894.

Masoin P., Influence de l'exstirp. du corps thyroïde sur la quantité d'oxyhémoglobine. Acad. de med. Belg., 1895.
Massaglio A., Contributo alla patogenesi del mixedema. Rivista di patol. nervosa e mentale, 7 u. ibid., 13; A. i. B., p. 343, 1908.
— L'influenza della fatica nei cani parzialmente sparatiroidati. Gaz. degl. osp., 1907.
— Il trattamento del mal di mare con la paraganglina Vassale. Gazz. Osped., 1907.
Massaglia A. et Sparapani G., Eclampsie expérimentale et éclampsie spontanée des animaux. A. i. B., 48, p. 109—114.
Massalongo, Sull' Acromegalia. Rif. med., 1892.
Massari, Sul pancreas dei pesci. R. c. della R. Accad. dei Lincei, 7, 139. Roma 1898.
Massini, Contr. al estudio del patogen. de la ecclampsie. Ref. C. G., 1908.
Massone M., Il sistema cromaffine addominale in casi di „encephaloschisis". Pathologica, I, 1. Okt. 1909.
Mastricht Indemanns, Die Störungen der inneren Sekretion der Gefäßdrüsen und ihrer Beziehungen zueinander. Centrbl. f. Therap., Mai 1909.
Mathes P., Beobacht. an mit Plazentarsaft durchströmten Hundenieren. Z. G. G., 62.
— Über die Einwirkung des Oophorin auf den Stoffwechsel. M. G. G., 1903.
Mattei di, Sull' iperplasia compensatoria delle capsule surrenali. Giorn. Accad. d. med. di Torino, 3, XXXIV, 127, 1886.
— Sulle fibre musculari liscie delle capsule surrenali allo stato normale e pathologic e sulle adenoma di questi organi. Ibid., 322—331.
— Sulla pretesa azione tossica delle diluzione acquose degli organi animali freschi. Arch. per le sc. med., VI, p. 245—288. 1883.
Mattei di e Russo Giliberti, Sull' influenza dell' estirpazione delle capsule surrenali sull' organismo. Ann. della soc. de scienz. natur di Palermo, 1886.
Mathieu, Action de l'adrenaline sur le cœur. J. d. P. P., 6, p. 435, 1904.
Maurer F., Die Schilddrüse, Thymus und andere Schlundspaltenderivate der Eidechse. Morph. Jahrb., 27, p. 119, 1899.
— Die Schlundspaltenderivate von Echidna. An. An., 16, Ergänzungsb., 1899.
— Die Entwicklung des Darmsystems. Hertwigs Handb. d. vergl. Entwickl., 2, 1, 1906.
Maus J., Glandula thyreoidea und Hypophysis cerebri. Diss., Greifswald 1895.
Mawin S., Über die Glykosurie erzeugende Wirkung der Thyreoidea. B. k. W., 1897.
May, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebenniere. V. A., 108.
Mayer A., Sur le mode d'action de la piqûre diabétique rôle des capsules surrénales. C. r. S. B., p. 1124, 1906.
— Ablation des surrénales et diabète pancréatique. Ibid., 64, p. 219—221, 1908.
Mayer K., Zum thyreogenen Eiweißzerfall. B. k. W., 1908.
Mayer L., Umgekehrte Ecksche Fistel. M. m. W., 1907.
Mayer S., Beobachtungen und Reflexionen über den Bau und die Verrichtungen des sympathischen Nervensystems. S. W. A., 66, Abt. 3, p. 1—52, 1872.
— Das sympathische Nervensystem. Strickers Handb. d. Lehre v. d. Geweb. II, 1871.
— Die peripherische Nervenzelle und das sympathische Nervensystem. Arch. Psych., VI, 1876.
— Zur Lehre von der Schilddrüse und Thymus bei den Amphibien. An. An., 3, 1888.
Mayo Ch., The Parathyroid Question. Ann. of Surg., Juli 1909.
Mayor A., Über intraarterielle und intravenöse Injektionen. Th. M., 1908.
Mazurkiewicz W., Über den Einfluß des Pankreassaftes auf den Blutdruck und auf die Funktionen des Pankreas und der Submaxillardrüse. C. P., 20.
— Die festen Bestandteile des Bauchspeichels und die Theorie der Sekretionstätigkeit des Pankreas. P. A., 121, 1907.
Meckel J. F., Abhandlungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie und Physiologie. I. Über die Schilddrüse, Nebennieren und einige ihnen verwandte Organe, p. 1—276; II. Fragmente aus der Entwicklungsgeschichte des menschlichen Foetus, p. 277—381. Halle 1806.
Mehring v., Über experimentellen Diabetes. V. 5. C. M., 1886.
— Über Diabetes mellitus. Z. k. M., 14 u. 16, 1889.
Mehring v. und Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. C. k. M., p. 393, 1889; A. P. P., 26, 1890.

Meige H., L'Infantilisme. Gaz. d. Hôp., p. 207, févr. 1902.
— L'infantilisme chez la femme. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, p. 219, 1902.
— Le gigantisme. Arch. gen. méd., 1902.
Meige et Feindel, Infantilisme myxœdémateux et maladie de Recklinghausen. Revue Neurologique, p. 837, 1903; Nouv. Icon. de la Salp., juillet/août 1903.
Meinert, Tetanie in der Schwangerschaft. A. G., 55, 1898.
Meisenheimer J., Ergebnisse über einige Versuchsreihen von Exstirpation u. Transplantation der Geschlechtsdrüsen bei Schmetterlingen. Zool. Anz., 32, 1908.
Meixner, Zur Frage des Hermaphroditismus verus. Z. H., 26, p. 318, 1905.
Melchiori, Nebennierentherapie bei Aorteninsuffizienz. Gazz. degli osped., Nr. 77, 1908.
Mellin, Über die Einwirkung einiger Gifte auf den kleinen Kreislauf. S. A., 1904.
Meltzer S. J., Geschichte der Schilddrüsentherapie. New-York. med. Monatsschr., 1895.
— Wandert Adrenalin in den Nerven? A. P. P., 59, p. 458, 1908.
— Ideas and Ideals in Medicine. J. A. M. J., 50, p. 1577, 1908.
— Bemerkungen zur Wirkung von Adrenalin auf die Froschpupille. D. m. W., 1909.
Meltzer und Meltzer-Auer, Üb. d. Einwirkung v. subkut. Einspritz. und Einträuf. in d. Bindehautsack von Adrenalin auf d. Pupille d. Kaninchen. C. P., 17, 651.
— Üb. d. Einfluß des Nebennierenextraktes a. d. Pupille d. Frosches. C. P., 18, p. 316, 1904.
— Studies on the „Paradoxical Pupil-Dilatation caused by Adrenalin". A. J. P., XI, 1904.
— The effect of Subcutaneous injections and instillations of Adrenalin upon the pupils of Rabbits. Ibid., p. 28.
— On the Influence of Subcutaneous injections of Adrenalin upon the eyes of cats after removal of the superior cervical Ganglion. Ibid., p. 37.
— A Discussion of the nature of the Paradoxical Pupil Dilatation caused by Adrenalin. Ibid., p. 40.
— The effect of Suprarenal extract upon the pupils of Frogs. Ibid., p. 449.
— Influence of suprarenal extract upon absorption and transudation. Trans. of the Assoc. of Amer. Phys., 19, p. 208, 1904; Amer. Journ. med. Sc., p. 114, 1905.
— The action of ergot upon the stomach and intestines. A. J. P., XVII, p. 143, 1906.
Meltzer S. J. and Salant W., Study on the toxicity of bile. The effect of intravenous injections of bile upon blood pressure. J. e. M., VII, p. 280, 1905.
Ménard, De l'origine thyroïdienne du rheumatisme chronique. Thèse Paris, 1908.
Mende R. v., Ein Beitrag zur Anatomie der menschlichen Nebenniere. Diss., Königsberg i. P. 1902.
Mendel E., Ein Fall von Akromegalie. B. k. W., 1895.
— Obduktionsbefund eines Falles von Akromegalie. Ibid., 1900.
— Diskussionsbemerkung betr. operatives Eingreifen bei Akromegalie. Ibid., p. 67, 1903.
Mendel K., Myxödem und Kretinismus. Diss., Berlin 1896.
Ménétrier P., Note sur les rapports des adénomes des caps. surr. avec la néphrite interst. atroph. Soc. hôp., 19 févr. 1904.
— A propos de la hypertension artérielle. Sem. méd., 1904 u. 1905.
Mengelberg, Adrenalin und Atropin. Wochenschr. f. Ther. u. Hyg. d. Auges. VI, 1902.
Merckel, Krankheiten der Nebennieren. Ziemsens Handb., VIII, 2, p. 281—314, 1875.
Merril, Adrenalindiurese und Hypophysisextraktwirkung. J. A. M. A., Nr. 22, 1908.
Messedaglia, Acromégalie et gigantisme viscéral. Morgagni, mai 1908.
Mettenheimer H. v., Zum Verhalten der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit. Jahrb. f. Kinderheilk., 46, 1897 (1898).
Metzger L., Zur Kenntn. d. wirks. Substanzen in den Nebennieren. Diss., Würzburg 1897.
— Zur Frage von Nebennierendiabetes. M. m. W., 1902.
Metzner H., Beiträge zur Kenntnis der primären Nierengeschwülste. Diss., Halle 1888.
Meuron Ph. de, Recherches sur le développement du thymus et de la thyroïde. Recueil zoolog. Suisse, Bd. 4, 1886.
Meyer A., Klinisches Bild des Infantilismus und der Hypoplasie. M. m. W., 1910.
— Thymustumor und Myasthenie. M. m. W., 1908.
Meyer E., Contrib. à l'étude de la pathogénie de l'urémie. A. d. P., p. 760, 1893.
— Faits relatifs à la sécrétion interne des reins. Ibid., p. 179, 1894.
Meyer F., Beiträge zur Kenntnis der Diphtherievergiftung. A. P. P., 60, 1909.

Meyer F., Beitrag zur Anatomie des Urogenitalsystems der Selachier und Amphibien. Sitzungsber. d. Naturf.-Ges. Leipzig, Nr. 2/4, p. 38—44, 1875.
Meyer H., Über den Antagonismus der Gifte. W. k. W., Nr. 17, 1908.
Meyer H. u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. Wien 1910.
Meyer J. de, Note à propos des expériences de M. Cohnheim. A. i. Ph., 2, 131.
— Note prél. sur la signific. physiol. de la sécr. interne du pancréas. Journ. méd. de Bruxelles, 1904.
— Contr. à l'étude de la sécr. int. du pancréas et de l'utilisation du glucose dans l'organism. Ann. Soc. roy. de Bruxelles, 15, p. 155.
— Hyperglycémie et glycosurie provoqué par injection d'un sérum antiglycolytique. C. r. S. B., 63, p. 385, 1907.
— Glycolyse, hyperglycosurie, glycosurie et diabète. Ann. d. l'Inst. Pasteur, Nr. 10, 1908.
— Recherches sur le diabète pancréatique. Inhibition de la sécrétion interne du pancréas par un sérum (3e mém). A. i. Ph., VII, p. 317, 1909.
— Contribution à l'étude de la pathogénie du diabète pancréatique. Variations de la perméabilité pour le glycose. Relations entre le pancréas et le rein. 4e mém. A. i. Ph., VIII, p. 121, 1909.
— Nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le foie, appliquée à l'étude de la glycogénie hépatique. Ibid., p. 204, 1909.
Meyer O. B., Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Z. B., 48, p. 352—397, 1906.
— Versuche mit Kokainadrenalin und Andolin an überlebenden Blutgefäßen. Z. B., Bd. 50, p. 93, 1907.
Meyer R., Akzessorische Nebennieren im Ligamentum latum. Verh. d. Gesellsch. f. Gynäkol. u. Geburtsh. zu Berlin, 38, p. 315 u. 542, 1898.
— Die subserösen Epithelknötchen an Tuben, Ligamentum latum, Hoden und Nebenhoden (sogenannte Keimepithel- oder Nebennierenknötchen). V. A., 171, 1903.
Meyer-Thrap, Ein Fall von M. Basedowii mit Blut und Milch von thyreoidektomierten Ziegen behandelt. Norsk Magazin f. Lägernd., Nr. 7, 1905.
Meyers M. K., Die Wirkung von intravenösen Injektionen von Hypophysenextrakt und Brenzkatechin, sowie von einmaligen Adrenalininjektionen auf die Aorta von Kaninchen. C. a. P., 20, 1909.
Meznicescu, Les modific. du sang après l'estirpation du corps thyroïde. A. m. e., 1902.
Michael J., Zum Vorkommen der akzessorischen Nebennieren. A. k. Ch., 43, 1888.
Michaelis und Rona, Untersuchungen über den Blutzucker. B. Z., 14, 1908.
Michalski, Die Therapie des Morbus Basedowii. Bruns Beitr., 49, 1906.
Michelson, Über die Wertlosigkeit des Zusatzes von Nebennierenpräparaten bei der Lumbalanästhesie. M. m. W., 1907.
Miescher F., Histochem. u. physiolog. Arbeiten. Leipzig 1897.
Miesowicz E., Untersuchungen über die Veränderungen in den inneren Organen des Kaninchens nach intravenöser Injektion von Adrenalin. Bull. intern. Acad. d. Sc. Cracovie, p. 257—265, 1906.
— Über experimentelle Herzhypertrophie. W. k. W., 1909.
Miesowicz E. und Maciag A., Beobachtungen über das Verhalten der mydriatischen Substanzen im menschlichen Serum. Gazeta lekarska, Nr. 49, 1908; Fol. serol., II, Januar 1909.
Mignon, Neue Verwendungsart des Adrenalins in der Rhinologie. A. int. Laryng., 1903.
Mihalcovics V. v., Untersuchungen über die Entwicklung des Harn- und Geschlechtsapparates der Amnioten. I. M., 2, 1885.
— Beiträge zur Anatomie und Histologie des Hodens. Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss., 1873.
— Entwicklung des Gehirnanhangs. C. m. W., 1874.
— Wirbelsäule und Hirnanhang. A. m. A., 11, 1874.
Mika, Infantilisme (Type Lorain). Revue Neurolog., p. 250, 1902.
Miklassewski W., Neuere Anschauungen über das Wesen der Addisonschen Krankheit nebst einem selbst beobachteten Falle. Kronika Lekarska Warschau, Nr. 17—19, 1899; V.-H., II, p. 57, 1899.
Mikulicz, Über die Resektion des Kropfes. C. Ch., 1885.

Mikulicz, Über Thymusfütterung bei Kropf und Basedow. B. k. W., 1895.
Milian M. G., Le prurigo dans la maladie d'Addison. Gaz. hebdom., Nr. 45, 1897.
Miller J. L., The action of the extract of the suprarenal gland and the method and indications for its use. J. A. M. A., 48, p. 1661—1664, 18. May 1907.
— Experimental arterial degeneration. Ibid., p. 593, April 1907.
— Über Lebererkrankungen nach intravenösen Adrenalininjektionen beim Kanninchen. M. K., 1908.
Miller J. L. and Bennet, Dangers in the Use of Adrenalpreparations. Br. m. J., 1906.
Mills, Adrenalin in haematemesis. Br. m. J., 28. März 1903.
Minelli Spartaeo, Sopra un caso di angiosarcoma primitivo di una capsula surrenale con metastasi. Gaz. med. ital., 38/39, p. 372, 1904.
Minervini R., Des capsules surrénales. J. A. P., 40, p. 449—492, 634—667, 1904.
Minerbi und Alessandri, Akromegalie und Adams-Stokes' Symptom. M. m. W., 1908.
Minkel, Beitrag zur Kenntnis der Addisonschen Krankheit. Diss., Bonn 1893.
Minkiewitsch, Tetania parathyreopriva und Hyperparathyreosis. Diss., Basel 1908.
Minkowski O., Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. A. P. P., 31, 1893.
— Störungen des Pankreas als Krankheitsursache. L. O., I., 1896.
— Diabetes nach Pankreasaffektion. B. k. W., 1899.
— Bemerkungen über den Pankreasdiabetes zur Abwehr gegen Eduard Pflüger. A. P. P., 53, p. 331, Sept. 1905.
— Die Totalexstirpation des Duodenums. A. P. P., 58, p. 271, 1908.
— Zur Kenntnis der Funktion d. Pankreas beim Zuckerverbrauch. Ibid., Suppl. 1908.
Minnich W., Das Kropfherz. Leipzig und Wien 1904.
Minot Ch. S., Morphology of the Suprarenal Capsules. Proc. of the Amer. Assoc. for the Advenc. of Science, XXXIV, 1885.
— Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Deutsch von S. Kästner, 1904.
Mironescu Th., Beiträge zur Wirkung des Adrenalins und Euphthalmins auf den Blutdruck beim Kaninchen. Romania med., 1905 und 1907; Th. M., 20, p. 39, 1906.
— Sur qq. lésions des glandes parathyroïdes chez les pellagreux. C. r. S. B., 64, p. 515.
Mitsakuri R. B., On the developpement of the suprarenal bodies in Mammalia. Quart. J. micr. Sc., 22, p. 17—29, 1882.
Mittenzweig, Traumatische Verblutung aus den Gefäßen der rechten Nebenniere. Zeitschr. Medicinalb., p. 616, 1893.
Miwa Sa. und Stöltzner W., Ist das Jod ein notwendiger Bestandteil der normalen Schilddrüse? Jahrb. Kinderh., 45, 1897.
Mlodzejewski W. K., Zwei Fälle von Morbus Addisonii (russisch.) M. Rundsch., 1895.
Modena, L'Acromegalia. Riv. sperim. di Fren., XXIX, 1895.
— Un cas d'acromégalie avec Myxœdème suivi d'autopsie. Annuario del Manicomio provinciale di Ancona, 1903.
Modrakowsky G., Zur Innervation des Pankreas. Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse. P. A., 114, 1906.
— Über das gegenseitige Verhältnis der Wirkung von Atropin und Physostigmin auf das Pankreas. P. A., 118, p. 52, 1907.
— Über die physiologische Wirkung des Cholins. Ibid., 124, p. 601—632, 1908.
Modugno G., Sui nidi cellulari del simpatico della Rana. Contributo alla conoscenza dei caratteri citologigi delle celluli cromaffini. Boll. Soc. Natur. Napoli, Bd. 20, p. 42.
Möbius P. J., Schilddrüsentheorie. Schmidts Jahrbücher, 210, p. 237, 1886.
— Über das Wesen der Basedowschen Krankheit. N. Z., p. 8, 1887.
— Über Morbus Basedowii. D. Z. N., 1, 400, 1891.
— Die Basedowsche Krankheit. Nothnagels Handb., 22, 1896.
— Über das Antithyreoidin. M. m. W., 1903.
— Über die Wirkungen der Kastration. Leipzig 1903 und Halle 1906.
Möller J., Om Adrenalinet Nordisk Tijdskrift f. Terapi Copenh. Ref. V.-H., II, 1903.
Möller S., Kritisch-experimentelle Beiträge zur Wirkung des Nebennierenextraktes (Adrenalin). Th. M., 19, p. 547, 622, 1905; 20. p. 25, 85; Diss., Würzburg 1906.
Moers, Über den feineren Bau der Nebenniere. V. A., 29, p. 336—358, 1864.

Mönckeberg, Die Tumoren der Glandula carotica. Zieglers Beitr., 38, 1905.
— Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. V. A., 171, p. 141, Jg. 1903.
Moffit H. C., Kidney tumors of adrenalin Origin. Ref. V.-H., I, p. 731, 1904.
Mohr, Bemerkungen zur Behandlung der Hydrocele. Adrenalineinspritzungen in den Sack. M. m. W., August 1908.
Mohr L., Über die Herkunft des Zuckers im Pankreasdiabetes von Hunden. Z. e. P., II, 1906.
— Über die Zuckerbildung aus Eiweiß. Ibid.
— Über die Beziehungen der Fette und Fettsäuren zur Zuckerbildung. Ibid.
— Über die Ausscheidung von Aminosäuren im diabetischen Harn. Ibid.
— Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Z. e. P., IV, p. 910, 1907.
Mohr L. und Freund R., Exper. Beitr. zur Pathogenese der Eklampsie. B. k. W., 1908.
Mollow W., Über Vorkommen von Mundschleimhautpigmentierung. M. K., 1909.
Molnar V., Über die interne Anwendung des Adrenalin mit besonderer Rücksicht auf die scarlatinöse hämorrhagische Nephritis. W. k. R., 1904; Orv. Hetilap., 1904.
Molon C., Sulla glicosuria adrenalinica. Gazz. d. Osped., 1908.
Monéry A., Sur un nouveau cas de concrétion osseuses dans la glande thyroïde. J. d. pharm. et d. Ch. (6), 19, p. 203.
— Recherches sur la fonction jodée de la glande thyroïde. Ibid. (6), 19, p. 288.
— Etudes nouvelles sur le métabolisme de l'iode dans l'économie et sur la fonction thyroïdienne. J. d. P. P., Bd. VII, p. 611.
Montuori A., Sulla termo secretina. Gazz. med. int. di med., Nr. 13, 1905.
— Sull' importanza del fegato nel diabete pancreatico. Gazz. d. Osped., 1895.
Montuoro, Sulle cellule midollari dell' ovaje del coniglio. Arch. d. Anat. e. Embr., 1903.
Moom R. O., Acromegaly with Illustrative Cases. Lancet, p. 27, 2. Jan. 1909.
Moore B., On the chemical nature of a physiologically active substance occuring in the suprarenal gland. J. o. P., 17, 1895.
— On the chromogen and on the active physiological substance of the suprarenal gland. Ibid., 21, p. 382—389, 1897.
Moore, Edie and Abram, On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. J. B. Ch., I, p. 28, 1906.
— Further observations on the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. Ibid., p. 446, 1906.
Moore B. and Purinton C., On cardiac thrombosis following complete removal of the suprarenal glands. A. J. P., 4, p. 51 u. 57, 1900.
— On the effects of complete Removal of the Suprarenal glands. A. J. P., 5, p. 182, 1901.
— On the abscense of the active principle and chromogen of the suprarenal gland in the human embryo and in the child at birth. Ibid., 1900.
— Über den Einfluß minimaler Mengen Nebennierenextrakts auf den Blutdruck. P. A., 81, 1900.
Moore B. and Vincent S., The comparative chemistry of the suprarenal gland. P. R. S., 61, p. 280—283, 1897.
— Further observations upon the suprarenal capsules with remarks upon the non existence of suprarenal medulla in teleostean fishes. Ibid., 62, p. 252—256, 1898.
Moore F. C., Cholesterin. Medical Chronicle, Dez. 1907.
Moraczewski, Stoffwechsel bei Akromegalie etc. Z. k. M., 43, p. 336, 1901.
Morano, Studio sulle capsule surrenali. Napoli 1870.
Morandi, Ricer. sull' istologia norm. e patol. della ipofisi. Arch. sc. med., 28, 1904.
Morat J. P. et Doyon M., Traité de physiologie. I. Sécrétion interne. Paris 1904.
Morat et Dufourt, Les nerfs glyco-sécréteurs. A. d. P., 1894.
Moreau C., Contr. à l'étude de la thyroïdectomie. Acad. med. Belg., 1890.
— De l'opothérapie ovarienne dans la maladie de Basedow. Thèse Paris 1899.
Morel L. E., L'adrénaline. Progrès méd., Nr. 31, 32, p. 65, 81, 1903.
— Les parathyroïdes dans l'ostéogenèse., C. r. S. B., 67, p. 780, 1909.
Moresco, L'opoterapia soprarenale. Gazz. degli osped., Nr. 98, 1903.
Mori A., Sull' uso terapeutico del succo renale per iniezioni. Clin. Med. Ital., 1898.
Morison B. G., Suprarenal Haemorrhage in an Infant. Lancet, 1908.

Morkotun, Über einen phosphorhältigen Eiweißkörper in der Schilddrüse im Zusammenhange mit der Frage über die Funktion derselben. Petersb. m. W., 1895.
Morlat A., Infantilisme et insuffisance surrénale. Thèse de Paris, 74 pp., 1903; Ref. J. d. P. P., 6, p. 166, 1904.
Morris H., Primary tumours of the suprarenal gland and their removal by operation. Br. m. J., Nov. 1899.
Moschini A., Sulle alterazioni delle capsule surrenali nella morte da scottatura. Gaz. med. Lombard., 1905.
— Studio sulla capsula soprarenale. Atti Fondaz. Cagnola, Milano, Vol. 21, 176 pp., 7 tav.
Moskowicz, Zur Technik der Operationen an der Hypophyse. W. k. W., 1907.
Mosse M., Beitrag zur Lehre von der Autointoxikation beim Morbus Addisonii. F. M., 15, p. 21, 1897.
— Über Leberzellenveränderungen nephrektomierter und hungernder Tiere, ein Beitrag zur Lehre von der Azidose. Z. k. M., 60, p. 373, 1908.
— Zwei Fälle von Morbus Basedowii. Reichs-Medizinal-Anz., Nr. 18, 1905.
Mossé, Etat actuel de l'opothérapie. VI. C. m. française, Montpellier 1898.
— Note sur deux cas d'acromégalie. C. r. S. B., p. 686, 1895.
Mossé P. et Oulié, Influence de l'ovariotomie double et de l'ingestion d'ovaires sur quelques éléments de la sécrétion urinaire chez la chienne. C. r. S. B., 51, p. 447, 1899.
Mosselman et Rubay, Cryptorchidie et Spermatogenèse chez le cheval. Ann. de méd. vétér. Bruxelles 1902.
Mosso, Le leggi della fatica. Atti della R. Acad. dei Lincei, 1888.
Mott and Halliburton, Physiolog. action of choline and. J. o. P., 24, IX, 1899.
— The suprarenal capsules in cases of nervous and other diseases. J. o. P., 34, III, 1906.
Mouret J., Contribution à l'étude des cellules glandulaires (Pancréas). J. A. P., 1895.
— Lésion du pancréas produites par l'injection d'huile dans le canal de Wirsung. C. r. S. B., p. 132 u. 23, 1895.
— Sclérose de greffes du pancréas chez le chien. Ibid., p. 221.
Mousset, Note sur l'adrénaline. C. r. S. B., 54, 36, p. 1471, 1903.
— Les principes actifs des capsules surrénales, leur emploi en thérapeutique. Paris 1903.
Moussu, Recherches sur les fonctions thyroïdienne et parathyroidienne. Paris 1887.
— Effets de la thyroïdectomie chez nos animaux domestiques. C. r. S. B., p. 271, 1892.
— Sur la fonction thyroïdienne. Ibid., p. 972, 1892; p. 280, 394, 1893.
— Fonction parathyroïdienne. Ibid., 1897/98.
— De la médication parathyr. C. r. S. B., 51, p. 242, 1899.
— Influence de l'alimentation thyroïdienne sur la croissance régulière. Ibid., p. 241.
Moussu et Le Play, Recherches expérimentales relatives à l'exstirpation et à la destruction des capsules surrénales. Ibid., 66, p. 36, 1909.
— Essais de greffes de capsules surrénales sur la rate. Ibid., p. 83, 16 janv. 1909.
Moxter, Beitr. zur pathol. Anat. der Akromegalie. Char. Ann., 24, 1894.
Moyer, Fleisher S. et Loeb L., The influence of the addition of adrenalin to solutions of sodium chloride upon the production of urine ascites and intestinal fluid. J. e. M., 11, p. 470—479 u. p. 480—488.
Mudge G. P., On intravascular coagulation in albinoes and pigmental animals and on the behaviour of nucleoproteids of testes in the production of intravascular coagulation. P. R. S., Ser. B, 79, p. 103, 1907.
Mühlmann M., Zur Histologie der Nebenniere. V. A., 146, 1896.
— Zur Physiologie der Nebenniere. D. m. W., 1896.
Müller B., Über die Verwendung der Nebennierenpräparate. W. klin.-ther. W., 1904.
— Über eine künstliche Blutleere. M. m. W., 1904.
— Zur Anwendung des Suprarenins und Adrenalins bei Blutungen. W. k. R., 1904.
Müller Johannes, Lehrbuch der Physiologie. I, Koblenz 1844.
Müller F., Ein Beitrag zur Kenntnis der Gefäßmuskulatur. A. A., Suppl., p. 411, 1906.
Müller H. F., Über einen bisher nicht beachteten Formbestandteil des Blutes. C. a. P., 7, p. 929, 1896.
Müller L. R., Beiträge zur Histologie der normalen und der erkrankten Schilddrüse. Zieglers Beitr., 19, 1896.

Müller W., Beitr. z. Lehre von der Addisonschen Krankheit. Diss., Göttingen 1900.
— Das Verhalten der Langerhansschen Inseln beim Diabetes mellitus. Diss., Berlin 1905.
— Über die Beeinflussung der Menstruation durch zerebrale Herderkrankungen. N. C., p. 790, 1905.
Müller, Über Entwicklung und Bau der Hypophysis cerebri und des Proc. infundibuli. Jena. Zeitschr. f. Nat., 6, 1871.
Münzer A., Die Hypophyse. Sammelref. B. k. W. 1910.
Mulon P., Note sur la constitution du corps cellulaire des cellules dites spongieuses des capsules surrénales chez le cobaye et le chien. C. r. S. B., 1310, 1902.
— Excrétion des capsules surrénales du cobaye dans les vaissaux sanguins. Ibid., 54, p. 1540, 1902.
— Réaction de Vulpian au niveau des corps surrénaux des plagiostomes. Ibid., 55, p. 1156, 1903.
— Sur une réaction de l'adrénaline in vitro son application à l'étude des surrénales. Ibid., 56, p. 115, 1904.
— Spécificité de la réaction chromaffine glandes adrénalogènes. Ibid., 56, p. 113, 1904.
— Graisse internucléaire dans les surrénales des mammifères. C. r. A., 129, 1904.
— Les glandes hypertensives ou organes chromaffines. A. gén. de méd., Nr. 52, 1904.
— Sur la couche germinative de la corticale des surrénales chez le cobaye. C. r. S. B., 57, p. 592, 1905.
— Evolution de la corticale surrénale du cobaye avec l'âge de l'animal. Ibid., 57, p. 337, 1905.
— Sur la réaction osmique de la médullaire des surrénales. Ibid. p. 757.
— Sur le pigment des capsules surrénales (cobaye). Bibliogr. Anat., XIV, p. 177 bis 182, 1905; ibid., p. 223—234, 1905.
— Parallèle entre le corps jaune et la cortico-surrénale chez le cobaye. C. r. S. B., 61, p. 292, 1906.
— Sur certaines cellules des corps jaunes chez le cobaye. Ibid., p. 615, 1906.
— Importance fonctionelle du pigment dans la surrénale. C. r. S. B., 62, p. 905, 1907.
— A propos de la fonction des corps jaunes chez le cobaye. ibid., 64, p. 265, 1908.
— Cristaux de pigment dans les surrénales. Bibliogr. Anat., XVI, F. 4, 1907.
Munk F., Kommen doppeltbrechende Substanzen (Myelin) bei der fettigen Degeneration vor? Diss., Berlin 1908.
Munk H., Untersuchungen über die Schilddrüse. Ber. d. preuß. Akad., 40, 1887.
— Weitere Untersuchungen über die Schilddrüse. Ibid., 1888.
— Zur Lehre von der Schilddrüse. V. A., 150, 1897 und Ibid., 154, 1898.
Munsch, L'injection intraveineuse d'adrénaline comme moyen de traitement de la mort apparente. Semaine méd., 18 mars 1903.
Murel, Case of Addison's disease treated unsuccessfully with extract of suprarenal Capsules. Lancet, 1896.
Muret, De l'organothérapie. Rev. méd. Suisse rom., 12, 1896.
Murray C. R., Myxoedem, its treatment. Brit. m. J., 1883.
— Remarks on the treatment of myxoedema with thyroid juice. Ibid., 1892.
— The Signs of Early Disease of the thyroid Gland. Ibid., 25. Nov. 1909.
Myers W., A preliminary note on the antidotal properties of normal tissue emulsions with respect to cobra poison. Path. Trans., 49, p. 368, 1898.
Myrtle A. S., Adrenalin in neurotic heart. Br. m. J., April 1904.

Nabarro D. N., The Proteids of Suprarenal Capsules. J. o. P., 17, 1895.
Nagel, Über die Struktur der Nebennieren. A. A. P., 366ff., 1836.
Nagel W., Die weiblichen Geschlechtsorgane. Hdb. d. Anatomie, VII, 1896.
Nagy L. v., Über die chromaffinen Organe. Orvosi Hetilap, p. 452, 1905.
Nakahara, Über Veränderungen des Nebennierenmarks nach Nephro- und Nephrektomien. V. A., 196, p. 68—73, 1909.
Napier, Note of administr. of animal extracts during the menopause. Brit. Gyn. Journ., 46.
Napp, Über den Fettgehalt der Nebenniere. V. A., 182, p. 314, 1895.
Narboute, L'hypophyse cérébrale et sa signification pour l'organisme. St. Pétersbourg 1903.

Naunyn, Diabetes mellitus. Nothnagels Hdb., 7, 1898, 2. Aufl., 1906.
Nazzari, Contributo allo studio anatomo-patologico delle cisti dell' ipofisi cerebrale e dell' infantilismo. Il Policlinico, 1906.
Neboux, Contr. à l'étude des hémorrhagies surrén. d. les infect. et intox. Thèse, Paris 1905.
Néfédieff, Sérum néphrotoxique. Ann. de l'inst. Pasteur, p. 17, 1901.
Nelson L., Über das Thymamin: ein Protamin aus der Thymusdrüse. A. P. P., 59.
Nerking J., Narkose und Lezithin. M. m. W., 1908.
— Beiträge zur Kenntnis des Knochenmarkes. B. Z., 10, p. 167, 1908.
— Zur Verteilung des Lezithins im tierischen Organismus. Ibid., p. 193, 1908.
Ness R. and Barclay, Case of probable Addison's disease associated with leucoderma and tuberculosis. Glasgow. Journ., Oct. 1900.
Netter A., Le chlorure de calcium dans la tétanie, les spasmes de la glotte, la laryngite striduleuse, les convulsions. Revue neur. d. mal. d'enfants, p. 187, 1907.
Netter E., Die Behandlung der Rhachitis mit Nebennierensubstanz. J. K., p. 600, 1900; ibid., 52, p. 601.
Neu M., Experimentelles zur Anwendung des Suprarenins in der Geburtshilfe. Gynäk. Rundsch., p. 507, 1907.
— Verwendbarkeit des Suprarenins in der geburtshilflichen Therapie. Th. G., 1907.
— Adrenalin bei Osteomalakie. C. G., 31, 38, 1907.
— Untersuchungen über die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshilfe. A. G., 85, p. 617—711, 1908.
Neubauer E., Ist der Unterschied im Verhalten der Glykogenbildung aus Lävulose bzw. Dextrose beim Diabetes für diesen charakteristisch? A. P. P., 61, 1909.
Neubauer O. und Langstein L., Über die chemische und biologische Bedeutung der Osmiumschwärzung. V. d. N. Ä., Karlsbad 1902.
Neuberg, Zur chemischen Kenntnis der Melanome. V. A., 192, p. 514, 1908.
— Enzymatische Umwandlung von Adrenalin. B. Z., 8, p. 383, 1908.
Neubert W., Über Glykogenbefunde in der Hypophyse und im Zentralnervensystem. Zieglers Beitr., 45, 1909.
Neugebauer F., Eine Gefahr des Adrenalins. C. Ch., p. 1417, 1903.
— Hermaphrodismus beim Menschen. Leipzig 1908.
Neuhäuser, Über die Fortentwicklung jugendlicher in die Niere implantierter Nebennieren. D. m. W., 1909.
Neujean V., Contr. à l'étude exp. de l'adrenaline. Arch. int. de pharmacodyn., 13, p. 45, 1904.
Neumann H., Über den mongoloiden Typus der Idiotie. B. k. W., 1899.
— Heilung eines Falles von Addisonscher Krankheit. D. m. W., 1894.
— Über das Zusammentreffen von Gravidität u. Diabetes mellitus. Z. k. M., 69, 1909.
Neumann M., Zur Kenntnis der Zirbeldrüsengeschwülste. Monatschr.. f. Psych., 9, 1901.
Neumann P., Ein neuer Fall von Teratom der Zirbeldrüse. Diss., Königsb. 1900.
Neumann und Vass, Über den Einfluß der Ovariumpräparate auf den Stoffwechsel. M. G. G., 15.
Neurath R., Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 4, II, 46, 1909.
— Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung (Menstruatio praecox). W. m. W., 1909.
Neusser, Die Pellagra in Österreich und Rumänien. Wien 1887.
— Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels Handb., 18, 1899.
Neusser v. und Wiesel, Die Erkrankungen der Nebennieren. Wien 1910.
Niccollini C., Sulla citotossica renali. Boll. della R. Accad di Genova, XVII, Nr. 6.
Nicholson B. St., Abnormal position of suprarenal gland. B. m. J., 1894.
Nicolaïde et Melinissos, Untersuchungen über einige intra- und extranucleare Gebilde im Pankreas der Säugetiere auf ihre Beziehung zu der Sekretion. A. A. P., 1890.
Nicolas A., Contribution à l'étude des cellules glandulaires. Les éléments des canicules du rein primitif chez les mammifères. I. M., VIII, 1891.
— Le protoplasma des éléments des glandes albumineuses. A. d. P., 1892.
— Glande et glandules thyroïdes (parathyroïdes) chez les cheiroptères. Bull. d. séances de la Soc. d. Scienc. de Nancy, Mai 1893.

Nicolas A., Recherches sur vésicules à épithélium cilié annexées aux dérivés branchiaux. Bibl. anat. Nancy 1896.
— Nouvelles rect. sur les glandules parathyroides. Ibid., 1897.
Nicolas J. et Bonnamour S., Karyokinèse dans la surrénale du lapin rabique. C. r. S. B., p. 213—214, 1905.
Nicolas et Cade, Un cas de Maladie d'Addison traité pur extrait surrénale. Province méd., 1899.
Nicolas J. et Dumoulin F., Influence de la Splénectomie sur la sécrétion urinaire chez le chien. G. d. P. P., 5, p. 589, 1903.
Nieden, Fall von Tumor (Hydrops cisticus) glandulae pinealis. C. f. Nervenh., II, 1899.
Niemann A., Die Beeinflussung der Darmresorption durch den Abfluß des Pankreassaftes nebst anatomischen Untersuchungen über die Histologie des Pankreas nach Unterbindung seiner Gänge beim Hunde. Z. e. P., V, p. 466, 1909.
Nikolajew W., Über den Einfluß der Jodeiweißverbindungen auf die Pulsfrequenz. A. P. P., 53, p. 447, 1905.
Niosi F., Die Mesenterialzysten embryonalen Ursprungs nebst einigen Bemerkungen zur Entwicklungsgeschichte der Nebennieren-Rindensubstanz, sowie zur Frage des Chorionepithelioms. V. A., 190, p. 217, 1907.
Nishi N., Über Glykogenbildung in der Leberpankreas diabetischer Schildkröten. A. P. P., 62, p. 170, 1910.
— Über den Mechanismus der Blutzuckerregulation. Ibid., 61, p. 186, 1909.
Niskoubina N., Sur la structure du corps jaune pendant et après la gestation. C. r. S. B., 65, p. 767, 1908.
— Recherches expérimentales sur la fonction du corps jaune pendant la gestation. Ibid., p. 769.
Nobécourt P. et Tixier Léon, La pression artérielle dans la scarlatine de l'enfant. J. d. P. P., p. 484, 1908.
Noellner F., Die Anatomie des Splanchnicus und der Nierennerven beim Hunde. Eckhards Beitr. z. A. u. P., IV, 1869.
Noir J., L'opothérapie capsulaire, nouvel hémostatique: l'adrénaline. Progr. méd., 1902.
Noorden C. v., Handb. d. Pathologie d. Stoffwechsels. 2. Aufl., Berlin 1907.
— Die Fettsucht, II. Aufl., Wien 1910.
— Die Zuckerkrankheit, 4. Aufl. 1907 und 5. Aufl. 1910.
— Die Bleichsucht. Nothnagels Handbuch. VIII, 1901.
Nothafft, Ein Fall von artefiziellem akuten thyreogenen Morbus Basedowii, zugleich ein Beitrag zur Frage der Schilddrüsenfunktion und zur Frage der Ätiologie des Morbus Basedowii. C. i. M., Nr. 15, 1898.
Nothnagel, Experim. Unters. über die Addisonsche Krankheit. Z. k. M., 1, p. 77, 1879.
— Zur Pathologie des Morbus Addison. Ibid., 9, p. 195, 1885.
— Geschwulst der Vierhügel. W. m. Blätt., 1888.
— Morbus Addisonii. Allg. W. med. Zeit., 1890.
Notkin, Beitrag zur Schilddrüsenphysiologie. W. m. W., 1896, u. V. A., 144, Suppl.
Novi I., Amygdale pharingée et hypophyse. Soc. med. chir. di Bologna, 15 febb. 1908.
Novikoff M., Über die Wirkung des Schilddrüsenextraktes und einiger anderer Organstoffe auf Ciliaten. Arch. f. Protistenkunde, 11, p. 309.
Nürnberg A., Zur Kenntnis des Jodothyrins. H. B., 10, p. 125, 1907.
— Zur Kenntnis des Jodthyreoglobulins. Ibid., 16, p. 87, 1909.
Nussbaum M., Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreich. (Von der Bedeutung der Hodenzwischensubstanz, p. 85.) A. m. A., 18, 1880.
— Untersuchung des Hodensekretes auf die Entwicklung der Brunstorgane der Landfrösche. Sitzber. d. niederrh. Ges. f. Nat. u. Heilk., 23. Okt. 1904, u. 22. Mai 1906.
— Über den Einfluß der Jahreszeit, des Alters und der Ernährung auf die Form der Hoden und Hodenzellen der Batrachier. A. m. A., 68, p. 1, 1906.
— Über die Beziehungen der Keimdrüsen zu den sekundären Geschlechtscharakteren. P. A., 129, p. 110, 1909.
— Innere Sekretion und Nerveneinfluß. Merkel-Bonnet, Ergebn., 15, 1905.

Oberndorfer P., Keimversprengung von Nebennieren in die Leber. C. a. P., 11, 1900.
Oberndorfer S., Lymphcysten der Nebenniere. Zieglers Beitr., 29, p. 516, 1901.
Oberndorfer, Über Untersuchungen an Nebennieren. V. 13. d. p. G., p. 273, 1908.
Oberndörffer E., Über den Stoffwechsel bei Akromegalie. Z. k. M., 65, 1908.
Obregia, Parhon et Florian, Note sur un cas de myxœdème infantile avec qq. considérations sur la pathogénie de myxœdème. J. de Neurol., 1905.
Ocaña Gomez, siehe Gomez Ocaña.
Oceanu P. et Babes A., Les effets physiologique l'ovariotomie chez la chèvre. C. r. A., 140, p. 173, 16. janv.
Oestreich R., Operative Heilung eines Falles v. Morbus Addisonii. Z. k. M., 31, 1896.
Oestreich und Slavyk, Riesenwuchs u. Zirbeldrüsengeschwulst. V. A., 157, p. 475, 1899.
Ogle C., Sarcoma of pineal body. Transact. of the pathol. society of London, 50, 1899.
Ohlemann M., Zur Basedowschen Krankheit. M. m. W., 1908.
Ohlmacher J. C., The relation of the islands of Langerhans to disease of the liver. Transact. Chicago Path. Soc., 83, 1904. Ref. B. C., II.
Ohnacker H., Über Glykosurie bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Diss., Kiel 1905.
Oidtmann D., Die anorganischen Bestandteile der Leber, Milz und der meisten anderen tierischen Drüsen. Preisschr. Würzburg 1858.
Okerblom J., Zur Frage über das krystallinische Fibrin. Z. p. Ch., 28, p. 60, 1899, Diss., Petersburg 1901.
Okouneff B., Quelques remarques concernant certains actions indirectes de l'adrénaline et sur l'idiosyncrasie pour l'adrénaline. Arch. int. Lar., XXII, 1, p. 80, 1906.
Oliver G., The action of animal extracts an the peripheral vessels. J. o. P., 21, 1897.
Oliver G. and Schaefer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. J. o. P., 18, p. 231, 1895; ibid., 16 u. 17, Proc. phys. soc., 1894.
— On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. J. o. P., 18, p. 277, 1895; Proc. phys. Soc., March 10, 1894.
Omelczenko Th., Über zweierlei Spermatozoen bei Menschen und Tieren. Russky Wratsch. Nr. 48, 1908.
Onody A. D., Entwicklung des sympathischen Nervensystems. A. m. A., 26, 1886.
Opie E. L., Histology of the Islands of Langerhans of the pancreas. Bull. of the John Hopkins Hosp., 2, Nr. 119, 1900.
— On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands Langerhans and to diabetes mellitus. J. e. M., 5, p. 397, 1901.
— The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans. Ibid., p. 527.
Oppel A., Lehrbuch der vergleich. mikr. Anat. der Wirbeltiere. Jena.
— Verdauungsapparat. Merkel-Bonnets Ergeb., 9, 1899.
Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin, 5. Aufl. 1908.
Oppenheim R., Rôle des capsules surrénales dans la résistence à quelques infections expérimentales. C. r. S. B., 53, p. 314, 1901.
— Rôle des capsules surrénales dans la résistance à la toxinfection diphtérique. Ibid., 53, p. 316.
— Les capsules surrénales, leurs fonction antitoxique. Thèse de Paris, 1902.
Oppenheim R. et Loeper, Lésions des capsules surrénales dans quelques infections expérimentales. C. r. S. B., 53, p. 318, 1901.
— Lésions des capsules surrénales dans quelques maladies infectieuses aiguës. Ibid., 53, p. 765, 1901.
— Lésions des capsules surrénales dans quelques infections expérimentales aiguës. A. m. e., 13, p. 332, 683, 1901.
— Lésions des glandes surrénales dans quelques intoxications expérim., Ibid., 1902.
— Insuffisance surrénale chronique expérimentale par injections intracapsulaires des poisons du bacille tuberculeux humain. Ibid., 55, II, p. 330, 1903.
— L'insuffisance surrénale expérimentale par lésions directes des capsules. Ibid., p. 332.
— Syndrome surrénal chronique expérimental. A. gén. de méd., I, p. 1281, 1903.
— La médication surrénale. Actual. méd. Paris 1903.

Oppenheimer C., Die Fermente. Leipzig 1900 und 2. Aufl. 1903.
Oppenheimer E. H., Beitr. zur Verwendung d. Nebennierenpräparate. D. m. W., 1904.
Ord W. W., On myxoedema a term proposed etc. Medico-chirurg. trans., 61, 1878.
— Some cases of sporadic cretinism. Lancet, 1893.
Orgler A., Zur Physiologie der Nebennieren, Diss., Berlin 1898.
— Über den Fettgehalt normaler u. in regressiver Metamorphose befindlicher Thymusdrüsen. V. A., 167, 1902.
— Über Beziehungen zwischen chemischem und morphologischem Verhalten pathologischer Nieren. V. d. p. G., 6, 1903.
— Über das Vorkommen eines protagonartigen Körpers in den Nebennieren. Salkowskis Festschr., p. 285. Berlin 1904.
— Über den Einfluß von Schilddrüsendarreichung auf den Stickstoffwechel von Kindern. Z. e. P. 5, p. 1, 1908.
Orlowski, Atheromatose expér. par l'injection d'adrénaline etc. Przeglad lek., Nr. 15, 1906; Ref. J. d. P. P., p. 558, 1906.
Ornstein Sarah, La suppléance des capsules surrénales au point de vue de leur richesse en adrénaline. Thèse de Genève, 1906.
Orru E., Sviluppo d'isolotti del Langerhans nel Gongylus ocellatus. Monit. zool. italiano, anno 2, 119, 1900.
— Sulle sviluppo dell' ipofisi. I. M., 17, 1900.
Ortner, Zur angeborenen regelwidrigen Enge des Aortensystems. W. k. W., 1891.
Osawa G., Beiträge zur Lehre von den Eingeweiden von Hatteria punctata. A. m. A., 49, p. 113—226, 1897 und ibid., 51, p. 981, 1900.
Osborne O. T., Graves thyroid disease. Med. News, 77, 1900.
Osborne W. A. and Vincent S., The physiolog. effects of extracts of nervous tissues. J. o. P., 25, 1899—1900 und Br. m. J., 1900.
Oser, Erkrankungen des Pankreas. Nothnagels Handb., 18, 1898.
Osler W., Addison's disease treated with extract of suprarenal capsules. Dublin J. m. sc., p. 102, 1896.
— Case of Addison's disease. John Hopkins Hosp. Bull., Nov.-Dec. 1897.
— The principles and practice of med. London 1901.
Oswald A., Über den Jodgehalt der Schilddrüsen. Z. ph. Ch., 23, 265, 1897.
— Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Z. ph. Ch., 27, 1899.
— Über die chemische Beschaffenheit und die Funktion der Schilddrüse. Habil.-Schrift, Straßburg 1900.
— Der Morbus Basedowii im Lichte neuerer experimenteller und klinischer Forschung. W. k. W., 1900.
— Was wissen wir über die Chemie und Physiologie der Schilddrüse? P. A., 97, 1900.
— Zur Kenntnis des Thyroglobulins. Z. ph. Ch., 32, 1901.
— Die Chemie und Physiologie des Kropfes. V. A., 169, p. 444—479, 1902.
— Weiteres über Thyreoglobulin. H. B., 2, 545.
— Die Schilddrüse und ihr wirksames Prinzip. B. C., I, p. 249, 1903.
— Neue Beiträge zur Kenntnis der Bindung des Jods im Jodthyreoglobulin nebst einigen Bemerkungen über Thyreoglobulin. A. P. P., 60, p. 115, 1909.
— Zur Klärung der Jodothyrin-Frage. P. A., 129, p. 103, 1909.
Ott J., The parathyroid glandules from a physiolog. and path. standpoint. Philad. 1909.
Ott J. and Scott J. C., The Action of Glandulae extracts upon the Contractions of the Uterus. J. e. M., Vol. XI, 2, p. 326.
Oya, Vortr. auf dem jap. gynäk. Kongr. in Osaka, April 1903. Zit. nach Sata.

Packard Fr. A. and Steel J. Dutton, A case of sarcoma of the lung, with symptoms of Addison's disease from involvement of the suprarenal capsules. Amer. Med. News, 11. Sept. 1897.
Padoa G., Le capsule surrenali in alcune infezioni e intossicazioni batteriche sperimentali. Riv. crit. di Clin. Med., VII, 1907; Bph. C., II, p. 618.
Paechtner, Kastration u. Stoffwechsel. Verh. d. Berl. phys. Ges., 1906.
Pal J., Beitr. z. Kenntn. der Pankreasfunktion. W. k. W., 1891.

Pal J., Über die Hemmungsnerven des Darmes. Ibid., 1893.
— Nebennierenexstirpation bei Hunden. W. k. W., 1894.
— Physostigmin, ein Gegengift des Curare. C. P., 1900.
— Über den motor. Einfluß d. Splanchnicus auf den Dünndarm. A. V., 5, 1900.
— Über d. Beziehungen zwisch. Zirkulation, Mobilität u. Tonus d. Darmes. W. m. P., 1901.
— Über das Vorkommen mydriatisch wirkender Substanzen im Harne. D. m. W., 1907.
— Über die Gefäßwirkung des Hypophysenextraktes. W. m. W., 1909 u. C. P., 23, 1909.
Paladino, Gli effetti della tiroidectomia. Acc., Medico chirurg. di Napoli, 1894.
— Della caducità del parenchimo ovarico. Giorn. Int. scienz. med. Napoli, 1881.
Paltauf A., Über intralaryngeale Schilddrüsentumoren. W. k. W., 1891.
— Der Zwergwuchs in gerichtlicher und anatomischer Beziehung. Wien 1891.
Paltauf R., Über Geschwülste der Glandula carotica nebst einem Beitrage zur Histologie und Entwicklungsgeschichte derselben. Zieglers Beitr., 11, 1892.
— Diskussion zum Vortrag Erdheim, W. k. W., 1906.
Panella A., Azione anticurarica del principio attivo delle capsule surrenali. Atti della Soc. Toscana di Sc. Nat., Bd. 22, 1906.
— Action anticurarique du princip actif de la capsule surrénale. A. i. B., 47, p. 17, 1907.
— Azione del principio attivo surrenale sul cuore isolato di mammiferi. Soc. Toscana di Sc. Nat. Pisa 1907.
— Action du principe actif surrénal sur le cœur isolé. A. i. B., 49, p. 321, 1908.
— Action du principe actif surrénal sur la fatigue musculaire. A. i. B., 48, 1908.
Pankow, Was lehren uns die Nachbeobachtungen von Reimplantation der Ovarien beim Menschen. C. G., S. 1040, 1908.
— Über die Reimplantation der Ovarien beim Menschen. B. G. G., 12, 1908.
Pantaleone, Contributo sperimentale all' inesto tiroideo. Ref. in C. Ch., p. 101, 1907.
Pantanetti O., Saggio di ricerche sull' affatticamento muscolare. Il Policlinico. 1893.
— Sur la fatigue musculaire dans certains états pathologiques. A. i. B., 22, 1895.
Panzer, Über das sogenannte Protagon der Niere. Z. ph. Ch., 48, p. 519, 1906.
— Doppelbrechende Substanzen aus pathologischen Organen. Ibid, 54, p. 239, 1907.
Parhon C., Pathogénie et traitement de l'acromégalie. Revista médicale, Nr. 2, 1905.
— Considérations sur le rôle des altérations endocrines dans la pathogénie de la dégénérescence. Congr. de Dijon, âout 1908.
Parhon et Cazacou, Sur un nouveau cas de throphœdème chronique. Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière, déc. 1907.
Parhon, Dutrimesco et Nissipesco, Recherches sur la teneur en calcium des centres nerveux des animaux thyréoparathyréodisectomisés. C. r. S. B., 66, p. 792, 1909.
Parhon et Goldstein, Sur l'existence d'un antagonisme entre le fonctionnement de l'ovaire et celui du corps thyroïde. C. r. S. B., 28 févr. 1903; Arch. gén. de méd., 1905.
— Les sécrétions internes. Paris 1909. Zusammenfass. d. rumän. Literatur.
Parhon et Mihaélesco, Sur un cas d'infantilisme dysthyroïdien et dysorbitique. Journ. de Neurol., 1908.
Parhon C. et Papinian J., Nota relativa la actinuea corpului tiroid si ovarului in asimilarea si desasimilarea calcelui. Romania medicala, 1904; Nr. 11, 12, 1905.
Parhon C. und Urechie C., Die Rolle der Schilddrüse in der Behandlung des Ekzems. Spitalul, Nr. 7, 1908.
— Note sur les effets de l'opothérapie hypophysaire dans un cas de syndrome de Parkinson. Soc. de Neurol., 7 nov. 1907.
Parhon C. et Zalplasta J., Sur un cas de gigantisme précoce avec polysarcie excessive. Nouv. Icon. de la Salp., p. 91, 97, janv., févr., 1907.
Pari G. A., Azione locale dell' adrenalina sulle pareti dei vasi ed azione delle minime dosi di adrenalina sulla pressione del sangue. Arch. di Farm. sper., IV, apr. 1905.
— Action locale de l'adrénaline sur les parois des vaisseaux et action des doses minimes d'adrénaline sur la pression du sang. A. i. B., 46, p. 209, 1906.
— Über den Einfluß der Schilddrüse auf den zeitlichen Ablauf der Zersetzungen. B. Z., XIII, 1908.
Parisot M., Influence de l'injection du suc pancréatique dans la veine porte sur la disparition du glycogène du foie. C. r. S. B., 56, p. 720, 6 mai 1904.

Parisot M., Hyperglycémie et glycosurie par injection de suc pancréatique dans le système veineux. Ibid., 58, I. p. 64, 1906.
— L'injection du sécrétine dans la veine porte ne produit pas du sucre dans le sang de la veine sushépatique. Ibid., p. 66.
— Athérome expérimental par injections répétées de chlorure de baryum. Soc. de méd. de Nancy, 11 mars 1908; Rev. méd. de l'Est., 15 juillet 1908.
— Action de l'extrait de thymus sur la pression artérielle. C. r. S. B., 64, p. 749, 1908.
— Action de l'extrait d'hypophyse dans la maladie de Basedow. IXe Congr. franç. de Médecin, 14—16 oct. 1907.
— Pression artérielle et glande à sécrétion interne. Paris 1908.
— Hypertension artérielle, hypertrophie cardiaque hyperplasies hypophysaire et surrénale. Arch. des malad. du cœur, p. 426, juillet 1908.
— Le rôle de la choline dans les effets cardiovasculaires produits par les sécrétions internes. C. r. S. B., 67, p. 749, 1909.
Parisot et Harter, Lésions des capsules surrénales consécutives à des altérations expérimentales du rein et du foie. C. r. S. B., 63, p. 821, 1907.
Parisot et Lucien M., Etude physiologique et anatomique des capsules surrénales chez les tuberculeux. Ibid., 63, p. 525, 1907.
— Etude physiologique du thymus dans l'athrepsie. C. r. S. B., 64, p. 747, 1908.
Parodi U., Dell' innesto della capsula surrenale fetale. Sperimentale. 58, p. 47, 1904.
Parona, Acromegalie. Riv. crit. di clin. med., 1901.
Passler H., Beitr. z. Pathologie der Basedowschen Krankheit. M. G. M. C., 1903.
Paton Noel L., The influence of adrenaline and thyroid extract on the metabolism in diabetes mellitus. Scottish med. and surg. Journal, 11, p. 6, 1905.
— On the nature of adrenalin-glycosuria. J. o. P., 29, p. 286, 1903.
— The relationship of the thymus to the sexual organs. Ibid., 32, p. 59, 1904.
Paton N. and Goodall A., Contribution to the physiology of the thymus. Ibid., p. 49, 1904.
Patta A., Contributo critico sperimentale alla studio dell' azione degli estratti di organi sulla funzione circolatoria. Arch. di Farm., VI, 1907 u. A. i. B., 48, 1908.
— Osservazioni intorno alle iniezioni ipodermiche ed intramuscolari di adrenalina. Arch. di farm., IV, Nr. 7—8, 1905 und A. i. B., 46, p. 463, 1906.
Paulesco N. C., Recherches sur la physiologie de l'hypophyse du cerveau. L'hypophysectomie et ses effets. J. d. P. P., 9, p. 441, 1907.
— L'hypophyse du cerveau. Paris 1908.
Pauly H., Zur Kenntnis des Adrenalins. B. d. ch. G., 36, 1903 und 37, p. 1388, 1904.
— Bemerkungen zu der Abhandlung des Herrn Böttcher: Eine neue Synthese des Suprarenins usw. Ibid., 42, p. 484, Februar 1909.
Pavy, Carbohydrate Metabolisme und Diabetes. London 1905.
Pawlik K., Kasuistischer Beitrag zur Diagnose und Therapie der Geschwülste der Nierengegend. A. k. Ch., 53, p. 530, 1896.
Pawlow, Folgen der Unterbindung des Pankreasganges beim Kaninchen. P. A., 16, 1878.
— Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
Payr E., Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz. A. Ch., 80, 1906.
Pearce R. M., An experim. study of nephrotoxines. Univ. Penns. Med. Bull., 16, p. 217, 1903.
— The developement of the Islands of Langerhans in the human embryo. A. J. A., 2, 445.
— The relation of lesions of the adrenal gland to chronic nephritis and to arteriosclerosis, an anatomical study. J. e. M., 10, 6, p. 735, 1909.
Pearce R. M. and Baldauf L. K., A note on the production of Experimental Vascular Lesions in the Rabbit by single injections of Adrenalin. Albany med. Ann., XXVIII, p. 51, 1. Jan. 1907; Amer. Journ. of med. Science, 132, p. 737, November 1906.
— Experimental Myocarditis; a study of histological changes following Intravenous injections of adrenalin. Ref. Schmidts Jahrb., Ibid., p. 42, 62 u. 67.
Pearce and Jackson H. C., Experimental liver necrosis. J. e. M., 9, p. 534, 1907.
Pearce and Stanton E. M., Experimental Arteriosclerosis. Ibid., 8, p. 74, 1906.
Pechkranz, Zur Kasuistik der Hypophysentumoren. N. Z., 18, p. 203 u. 254, 1899.
Peham H., Aus akzessorischen Nebennierenanlagen entstandene Ovarialtumoren. M. G. G., 10, p. 685—694, 1899.

Peham H., Über Fütterungen mit Ovarialsubst. z. Beeinflussung d. Geschlechtsbildung. M. G. G., 25, 1907.
Peiper, Experimentelle Studien über die Folgen der Ausrottung des Plexus coeliacus. Z. k. M., 17, p. 498, 1890.
Peiser J., Über die Beeinflussung der Schilddrüse durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz. Z. e. P., p. 515, 1906.
Pel, Acromégalie partielle avec infantilisme. Nouv. Icon. de la Salp., 1906.
Pelikan, Gerichtlich-medizinische Untersuchungen über das Skopzentum in Rußland. Übersetzt von N. Ivanoff. Gießen 1876.
Pellacani P., Intorno agli effetti tossici delle diluzione acquose degli organi freschi introdotte nell' organismo di alcuni animali. Arch. per l. scienze med., 2, p. 1, 1879.
— Sull' azione tossica delle diluzione acquose degli organi freschi. Rivista sperim. di Frenetira e di Med. leg., VI, fasc. 1 e, 2, p. 169, 1880.
Pellegrino M., Studio sugli estratti surrenali. Congr. di med. intern., 1903.
— Sopra una particolare disposizione della sostanza midollare nella capsula surrenale. Boll. d. Soc. di Natural. in Napoli. Ser. 1, Vol. 18, 1904.
— Contributo allo studio della morfologia dell' organo parasimpatico dello Zuckerkandl. Monit. zool. Ital., XVII, Nr. 8, p. 254—264, 1906.
— La storia e la bibliografia delle capsule surrenali. Il Tommasi, 1906.
— La Patogenesi delle Surrenopatie. Ibid., Nr. 22, 1906.
— A proposito di capsule surrenali. Ibid., Nr. 26, 1906.
— Le surrenopatie spurie. Contributo critico e clinico. Ibid., 1906.
— La capsule surrenale del bue. Ibid., I, Nr. 35, Nr. 36, 1906.
— La glicosuria adrenalinica, contributo sperimentale alla sua patogenesi. Ibid. III, Nr. 14—15, 1908.
Pemberton R. and Seveet J. E., The inhibition of pancreatic activity by extracts of suprarenal pituitary bodies. Arch. of Intern. Med., I, p. 628, July 1908.
Pende, L' alterazioni delle capsule surrenali in seguito alla resezione del plessi celiaco e dello splancnico. Policlinico, 1903.
— Contr. alla fisiopatol. d. pancreas con spec. riguardo agli isolotti di Langerhans. Policlinico, 12, 1905.
— Le modificazione del pancreas dopo l' occlusione dei canali pancreatici. Ric. Lab. Anat. Roma 1907.
— Ulteriore contr. alla questione dei rapporti fra pancreas e diabete. Il Tommasi, 1907.
Pensa A., Osservazioni sulla distribuzione dei vasi sanguigni e nervi del pancreas. Boll. della Soc. medico-chirurg. di Pavia. 24 giugno 1904.
Pepere A., Sulla penetrazione delle capsule surrenali accessorie dei parenchimi degli organi addominali. Monit. zool. ital., 24, p. 261—273, 1903.
— Schwangerschaftseklampsie und Parathyroidkörperinsufficienz. V. d. ital. path. G. in Rom 1905, Ref. C. a. P., 17, p. 313, 1906.
— Della cosidetta sostanza colloide paratiroidea. Clinica Moderna, 13, fasc. 16.
— Le ghiandole paratiroidee. Ricerche anatomico e sperimentale. Torino 1906.
— Di un sistema paratiroides assessoria (timica) costante in alcuni mammifere. Giorn.
— Sur les modifications de structure du tissu parathyroidien. A. m. e., 20, 1908. Real. Accad. medica di Torino 1907, Nr. 7—8, 1909.
Pepper W., A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal with report of a case. A. J. m. sc., march 1901.
Peremeschko, Über den Bau des Hirnanhangs. V. A., 38.
Perrin M. et Jeandelize P., Sur la posologie des produits opothérapeutiques. IX[e] Cong. franç. de Méd., Paris 1907.
— Moindre résistence des lapins thyroïdectomisés à l'intoxication par le chlorure mercurique. C. r. S. B., 67, p. 849 und 851, 1909.
Pershing, A case of acromegaly etc. Journ. of nerv. and ment. d., 21, 1894.
Peters C., Zur Anwendung des Adrenalins und ähnlicher Nebennierenpräparate in der Gynäkologie. Der Frauenarzt, Nr. 12, 1904.
Petersen, Anatomische Studie über die Glandulae parathyroideae des Menschen. V. A., 174, p. 413, 1903.

Petitjean, Action de quelques médicaments vasomoteurs sur la circulation pulmonaire. J. d. P. P., 10, p. 412, 1908.
Petrén, Über das gleichzeitige Vorkommen von Akromegalie V. A., 190, p. 1, 1907.
Petrone e Bagalá, Le modificazioni della milza e del timo in alcune anemie sperimentali. La Pediatria, p. 505, 1903.
Pettit A., Sur les capsules surrénales de l'ornithorynchus paradoxus. Bull. Soc. Zool., 25 déc. 1894.
— Sur les capsules surrénales et la circulation porte surrénale des Reptiles. Ibid., 10 déc. 1895.
— Remarques anatomiques et physiologiques sur les capsules surrénales des Teleostéens et des Dipnoïques. Bull. d. Mus., Nr. 1, 1896.
— Sur les capsules surrénales et la circulation porte surrénales des Oiseaux. Ibid., Nr. 3, 1896.
— De l'action de quelques substances toxiques sur la gland surrénale. Ibid., Nr. 4, 1896.
— Sur le mode de fonctionnement de la glande surrénale. C. r. S. B., 1896.
— Recherches sur les capsules surrénales. Journ. de l'anat. et de la phys. Par. Année 32, p. 301—362, 369—419 et Thèse de Paris, 1896.
— Modifications structurales des glandes surrénales développées chez des nouveau-nés son l'influence des maladies de la mère. Cinquantenaire de la Soc. de Biol., p. 516. Paris 1899.
Peuker, Über einen neuen Fall v. kongen. Defekt d. Schilddrüse. Z. H., 20, 1899.
Pexa Václav, O půrodu tetanie dětské. (Über Ätiologie der Tetanie bei Kindern.) Sborník lékařský, X, H. 4, 1909.
Pfaundler M., Zur Anatomie der Nebennieren. S. W. A., 101, p. 518, 1892.
Pfeifer W. M., Über Addisonsche Krankheit. Diss., Freiburg i. P. 1896.
Pfeiffer H. und Mayer O., Über funktionstüchtige Einheilung v. transplantiert. Epithelkörperchen. W. k. W., 1907.
— Exper. Beitr. z. Kenntnis d. Epithelkörperchenfunktion. M. G. M. C., 18, 1907.
Pfeiffer Th. und Scholz W., Stoffwechsel bei Paralysis agitans und im Senium. Einfluß der Schilddrüsentabletten. D. A. k. M., 63, 369, 1899.
Pförringer, Zur Entstehung des Hautpigments bei Morbus Addison. C. a. P., 11, 1, 1900.
Pflüger E., Über die das Geschlecht bestimmenden Ursachen und die Geschlechtsverhältnisse des Frosches. P. A., 29, 1882.
— Die teleologische Mechanik der lebendigen Natur. Ibid., 15, Bonn 1877.
— Über die Eierstöcke der Säugetiere und des Menschen. Leipzig 1863.
— Über die Bedeutung u. Ursache d. Menstruation. Unters. a. d. phys. Labor., Bonn 1865.
— Le glycogène. Dictionn. de physiol. (Ch. Richet.) Paris 1905.
— Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl., Bonn 1906.
— Ob die Totalexstirpation des Pankreas mit Notwendigkeit Diabetes bedingt. P. A., 106, 1905.
— Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Ibid., 108, H. 3/5, Mai 1905.
— Das Fett wird als Quelle des Zuckers sichergestellt. Ibid., 108, H. 8/9.
— Prof. Minkowskis Abwehr gegen meine ihn treffende Kritik. Eine Antwort. Ibid., 110, H. 1/2.
— Über die durch chirurgische Operationen angeblich erzeugten Glykosurien. Nachtrag zu meiner zweiten Antwort an O. Minkowski. Ibid., 111, 1906.
— Ob der Zucker im Harn durch Gärung mit Sicherheit nachgewiesen werden kann. (Eine Antwort an E. Salkowski.) P. A., 111.
— Untersuchungen über den Pankreasdiabetes. Ibid., 118, 1907.
— Über den Einfluß einseitiger Ernährung oder Nahrungsmangels auf den Glykogengehalt des tierischen Körpers. Ibid., 119, H. 3/4, 1907.
— Über die Natur der Kräfte, durch welche das Duodenum den Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt. Ibid., 119, H. 5, 1907.
— Bemerkungen zu Rud. Ehrmanns Exstirpationen des Duodenums. Ibid., 119, H. 5, 1907.

Pflüger E., Unter gewissen Lebensbedingungen nimmt die im Tierkörper enthaltene Menge des Glykogens trotz vollkommener, über Monate sich ausdehnender Entziehung der Nahrung fortwährend erheblich zu. Ibid., 120, H. 6—9, 1907.
— Über den Duodenaldiabetes der Warmblüter. Ibid., 122, 267, 1908.
— Durch neue Experimente gestützte Bemerkungen zu den jüngsten Arbeiten über den Duodenaldiabetes des Hundes. P. A., 123, p. 323, 1908.
— Über die durch Resektion des Duodenums bedingten Glykosurien. Ibid., 124, H. 1/2, 1908.
— Die Aufklärung, welche Errico de Renzi und Enrico Reale soeben (August 1908) über ihre den Duodenaldiabetes betreffenden Versuche gegeben haben. Ibid., 124, H. 11/12, 1908.
— Über Parabiose und Pankreasdiabetes. Ibid., 124, H. 11/12, 1908.
— Experimentelle Untersuchung über den Darmdiabetes. Ibid., 128, H. 3, 1909.
— Ob d. Entwickl. d. sekund. Geschlechtscharakt. v. Nervensystem abhängt. P. A., 116, 1907.
Philipeaux, Note sur l'exstirpation des capsules surrénales chez les rats albinos. (Mus rattus.) C. r. A., 43, p. 904 und 1155, 10 nov. et 22 déc. 1856.
— Ablation successive des capsules surrénales, de la rate et des corps thyroïdes sur des animaux qui survivent à l'opération. Ibid., 44, p. 396, 23 fevr. 1857.
Philips, Addison's Disease with simple Atrophy of the Adrenals. J. e. M., 4, p. 581, 1899.
Philoche, Action comparée de l'amylase et du suc pancréatique sur le glycogène et l'amidon. C. r. S. B., 57, I, p. 263, 1905.
Pic et Bonnamour, Contribution à l'étude du déterminisme de l'athérome aortique expérimental. Ibid., 57, II, p. 219, 1905; J. d. P. P., p. 460, 1096.
Pick E. P. und Pineles F., Über die Beziehungen der Schilddrüse zum Gefäßsystem. V. 25; C. M., p. 360, 1908.
— Über die Beziehungen der Schilddrüse zur physiologischen Wirkung des Adrenalins. B. Z., 12, p. 473—484, 1908.
— Unters. üb. d. physiologisch wirksame Substanz d. Schilddrüse. Z. e. P., 7, 1909.
Pick F., Über Beeinflussung d. ausström. Blutmenge durch d. Gefäßweite ändernde Mittel. A. e. P., 42, 1899.
Pick L., Die Marchandschen Nebennieren und ihre Neoplasmen nebst Untersuchungen über glykogenreiche Eierstockgeschwülste. A. G., 64, p. 670—835 u. Festschr. f. L. Landau: B. G. G., p. 434—603, 1901.
— Tetanie und Gravidität. C. G., p. 1312, 1902.
— Über Umbildungen am Genitale bei Zwittern. A. G., 76, p. 191, 1905.
Pickart M., Die Beeinflussung des Stoffwechsels bei Morbus Addisonii durch Nebennierensubstanz. B. k. W., 1898.
Piersol, Über die Entwicklung der embryonalen Schlundspalten und ihrer Derivate bei Säugetieren. Z. w. Z., 47.
Pilliet A. H., Tuberculose d'une capsule surrénale sans mélanodermie. Bull. de la Soc. anat., 65, 4, oct.-nov. 1890.
— Débris Wolffien surrénal de l'epididyme chez le nouveau-né. Bull. Soc. anat., 65, p. 471, 1890.
— Recherches sur l'adénome des capsules surrénales. Ibid., 66, avril 1891.
— Capsule surrénale dans le plexus solaire. Ibid., 66, p. 267—268, 1891.
— Capsule surrénale située sous la capsule fibreuse du rein droit. Ibid., 68, 1893.
— Etude histologique sur les altérations séniles de la rate, du corps thyroïde et des capsules surrénales. A. m. e., 5, 1893.
— Pigmentation et hémorragies expérimentales des capsules surrénales. C. r. S. B., p. 97—99, 1894.
— Etude expérimentale sur les lésions des capsules surrénales dans quelques empoisonnements. A. d. P., 27, 1895.
Pilliet A. H. et Veau V., Capsule surrénale aberrante du ligament large. C. r. S. B., p. 64—68, 1897.
Pineles F., Die Beziehungen der Akromegalie zum Myxödem und zu anderen Blutdrüsenerkrankungen. Volkmanns Samml., N. F., 242, 1899.

Pineles F., Über die Beziehungen der Akromegalie zum Diabetes mellitus. Jahrb. Wien. Krankenanst., 1899.
— Über Thyreoaplasie (kongenitales Myxödem) u. infantiles Myxödem. W. k. W., 1902.
— Zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. Ibid., 1904.
— Klinische und experimentelle Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. M. G. M. C., 14, 1904.
— Über die Funktion der Epithelkörperchen. S. A. W., 113, 1904 und 117, 1908.
— Zur Pathogenese der Tetanie. D. A. k. M., 85, 1906.
— Tetaniestar — Zuckerstar — Altersstar. W. k. W., 1906.
— Zur Pathogenese der Kindertetanie. Jahrb. f. Kinderkh., 66. 1907.
— Behandlung der Tetanie mit Epithelkörperpräparaten. Arb. neurol. Inst., 1907.
— Über parathyreogenen Laryngospasmus. W. k. W., 1908.
Pirche, Influence de la castration sur le squelette. Thèse. Lyon 1902.
Pirone R., Contribution à l'étude des tumeurs rénales d'origine surrénale (hypernéphromes). Arch. de scienc. biol., 10, Nr. 1, 1903.
— Nouvelle contribution à l'étude des tumeurs des reins d'origne surrénale (hypernéphromes). A. m. e., 1903.
— Sulla fina struttura e sui fenomeni di secrezione dell' ipofisi. A. d. F., 2, 1905.
— L'hypophyse dans la rage. A. m. e., p. 688, sept. 1906.
Pirrone D., Contr. sper. allo studio della funzione dell' ipofisi. Rif. med., 19, 1903.
Pisenti, Sulla interpret. da darsi ad alcune particolarità istol. d. gland. pituitaria. Gazz. d. Osp., 16, 1895.
Pisenti und Viola, Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypophysis etc. C. m. W., 28, 1890.
Pischinger D., Beitrag zur Kenntnis des Pankreas. Diss., München.
Pi Suñer et Turró, Sur l'inconstance de la glycosurie après l'exstirpation totale de Pancréas. C. r. S. B., 66, 1909.
Pitini A., Influenza dell' adrenalina sulla secrezione biliare. A. int. Pharmac., 16, 1906.
— Ricerche farmacologiche sugli amminochetoni. Nota II. Arch. di Farmac., 12, 1907.
Pittard, La castration chez l'homme. C. r. A., 1903.
Plaut H. W. and Steele P., Treatment of serous effusions by injection of adrenalin chloride. Br. m. J., 15. Juli 1905.
Plato J., Die interstitiellen Zellen der Hoden und ihre physiologische Bedeutung. A. m. A., 48, 1896.
— Zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie an Geschlechtsorganen. Ibid., 50, 1897.
Play L. et Corpechot, Action des Néphrolysines. C. r. S. B., p. 207, 1904.
Ploss H., Das Weib in Natur- und Völkerkunde. Herausg. von Bartels. 6. Aufl., 1899.
Plumier L., Action de l'adrénaline sur la circulation cardiopulmonaire. J. d. P. P., 6, p. 655—670, 1904.
Plečnik O., Zur Histologie der Nebenniere des Menschen. A. m. A., 60, p. 414, 1902.
Pochon, Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln des Pankreas. A. wiss. u. prakt. Tierheilk., 34, p. 581, Oct. 1908; Bph. C., III, Nr. 1719.
Poehl, Einwirkung des Spermins auf den Stoffumsatz bei Autointoxikationen. Z. k. M., 26, 1894.
— Verwendung physiologischer Katalysatoren als Heilmittel. D. m. W., 1903.
Poehl A., Tarchanoff und Wachs, Rationelle Organotherapie. Übersetzt aus dem Russischen. Petersburg 1905.
Poll H., Über das Schicksal der verpflanzten Nebenniere. C. P., 1898.
— Veränderungen der Nebenniere bei Transplantation. A. m. E., 54, 1899; Diss. 1900.
— Die Anlage der Zwischenniere bei den Haifischen. Ibid., 62, p. 138—174, 1903.
— Nebenniere. Enzyklopädie der mikroskopischen Technik (herausgegeben von Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin, Weigert), 2, p. 920—925, 1903.
— Die Anlage der Zwischenniere bei der europäischen Sumpfschildkröte (Emys europaea) nebst allgemeinen Bemerkungen über die Stammes- und Entwicklungsgeschichte des Interrenalsystems der Wirbeltiere. I. M., 21, p. 195—291, 1904.
— Allgemeines zur Entwicklungsgeschichte der Zwischenniere. A. A., 24, 1904.
— Die vergleichende Entwicklungsgeschichte der Nebennierensysteme der Wirbeltiere. O. Hertwigs Handb. d. vergl. u. exp. Entwicklungsgesch., III, 1, p. 442—618, 1906.

Poll H., Die Biologie der Nebennierensysteme. Zusammenfassender Bericht. B. k. W., 648, 1886, 1973; 1909.
— Zur Lehre von der Nebennierentransplantation. A. A. P., 1906; M. K., 1905.
— Gibt es Nebennieren bei Wirbellosen? G. d. naturf. Fr., Berlin 1908. S. pr. A. W., 36, 889, 1909.
Poll H. und Sommer A., Über phäochrome Zellen im Zentralnervensystem. V. Physiol. Ges. Berlin, p. 77, Jg. 1902/1903.
Pollak L., Demonstration eines Falles von Morbus Addisonii. W. k. W., 1909.
— Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes. A. P. P., 61, p. 149, 1909.
— Kritisches und Experimentelles zur Klassifikation der Glykosurien. Ibid., 61, p. 157.
— Untersuchungen bei Morbus Addisonii. W. m. W., 1910.
Pollak O., Kritisch-experimentelle Studien zur Klinik der puerperalen Eklampsie. Wien 1904.
Polte, Paranephrin, ein neues Nebennierenpräparat. Arch. Augenh., 51, p. 54, 1904.
Poncet, Influence de la castration sur le dévelop. du squelette. Congr. Ass. franç., Havre 1877.
Ponfick, Myxödem und Hypophysis. Z. k. M., 35 u. 38, 1899.
— Über die Beziehungen zwischen Myxödem und Akromegalie. C. a. P., 1899.
— Zur Lehre vom Myxödem. Verh. d. p. G., 1899.
Pontoppidan, Ein Fall von Tumor der Zirbeldrüse. N. C., p. 553, 1885.
Pool, Tetany parathyreopriva. Ann. of Surg., Okt. 1907.
Popielski L., Über das peripherisch reflektorische Nervencentrum d. Pankreas. P. A., 86, 1901.
— Die Sekretionstätigkeit der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß von Salzsäure und Darmextrakt (des sog. Sekretins). P. A., 120, p. 451, 1907.
— Über den Charakter der Sekretionstätigkeit des Pankreas unter dem Einfluß von Salzsäure und Darmextrat. Ibid., 121, H. 5/6, 1908.
— Über die Wirkungsweise des Chlorbaryum, Adrenalin und Pepton Witte auf den peripherischen, vasomotorischen Apparat. A. P. P., Suppl., p. 434—442, 1908.
— Über eine neue blutdrucksteigernde Substanz des Organismus auf Grund von Untersuchungen von Extrakten von Glandula, Thymus, Speicheldrüsen, Schilddrüsen, des Pankreas und Gehirns. C. P., 23, p. 137, 1909.
— Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptons Witte. P. A., 126, H. 9/10, 1909.
— Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanales (Magen, Dick- und Dünndarm) sowie des Gehirns, Pankreas und Blutes und über die chemischen Eigenschaften der darin wirkenden Körper. Ibid., 128, H. 4/5, 1909.
Popielski L. und Panek K., Chemische Untersuchung über das Vasodilatin, den wirksamen Körper der Extrakte aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanales, dem Gehirn, Pankreas und Pepton Witte. P. A., 128, 1909.
Popper R., Über die Wirkungen des Thymusextraktes. S. W. A., 114, 1905; ibid., 115, 1906.
Popper, Das Verhältnis des Diabetes zu Pankreasleiden und Fettsucht. Öst. Z. f. prakt. Heilk., Nr. 11, 1868.
Porcher, Sur la physiologie de la mamelle. Journ. de l'éc. vét. de Lyon, 15 sept. 1905.
Porges M., Exp. Beitr. z. Wirkung u. Nachwirkung v. Schilddrüsengift. B. k. W., 1900.
Porges O., Wirkung der Nebenniere auf den Blutzucker. Ibid., p. 2817, 1908.
— Diskussionsbemerk. zu Pollak, „Ein Fall von Morbus Addisonii". W. k. W., 1909.
— Über Hypoglycämie bei Morbus Addisonii sowie bei nebennierenlosen Hunden. Z. k. M., 69, p. 341, 1909.
Porosz M., Das Tonogen suprarenale sec. Richter, Adstringens und Anästheticum. Monatsschr. f. Dermat., 39, 1904.
Portis M., Experimental Study of the thyrotoxic serum. J. of Infect. diseases, 1, p. 127.
Poschariski J. F., Über Hypernephrome. Wratscheb. Gaz., Nr. 41, 1904.
Posner C., Die norm. u. path. Physiol. d. Prostata. Cong. int. d'urologie. I, 1908.

Pospelow J. und Gautier-Dufoyer E. W., Zur Kasuistik und Pathogenese des Melasma suprarenale. (Morbus Addisonii.) Arch. f. Derm. u. Syph., 66, 3, p. 355, 1903.
Pospischil, Über Diphtherietherapie. Versuch einer Behandlung der schwersten Fälle mit Adrenalin-Kochsalzinjektionen. W. k. W., 1908.
Possek R., Lassen sich Linsentrübungen organtherapeutisch beeinflussen? W. k. W., 1909.
Posselt, Bericht über fünf zur Obduktion gelangte Fälle von Morbus Addisonii. Ibid., p. 630, 652, 672, 714, 1894.
— Morbus Addisonii. Ibid, p. 17, 24, 1897.
Potsek, Schilddrüse und Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenhk., Beilageheft 1907.
Pottien, Beiträge zur Addisonschen Krankheit. Diss., Göttingen 1889.
Power D'Arcy, Symmetrical tubercular disease of the suprarenal capsules. Path. Transact., XI, p. 300, 1890.
— Case of haemorrhage sinto the suprarenal capsule of both sides. Lancet, 5. April 1890.
Prandi T., Syndrome myasthenique post-typhoidique. Gaz. degli osped. 28, 1907.
Pregl F., Zwei weit. ergograph. Vers. üb. d. Wirk. orchitischen Extraktes. P. A., 62, 1896.
Prénant A., Etude sur la structure du tube séminifère des Mammifères. Thèse de Nancy, 1887.
— Contribution à l'étude du développement organique et histologique du thymus, de la glande thyroïde et de la glande carotidienne. La Cellule, 10, 1, 1900.
— Sur le développement des glandes accessoires de la glande thyroïde etc. An. An., XII, 1896.
— Rectification au sujet de la commun. de M. Maurer: Die Schlundspaltenderivate von Echiona. Ibid., XVI, 1899.
— De la valeur morphologique du corps jaune son action physiologique et thérapeutique possible. R. gén. d. sc., 1898.
Presbéanu N., De l'hypophyse dans l'acromégalie. Thèse de Paris, 1909.
Prevost J. L. et Mioni J., Convulsions de la thyroïde par courants alternatifs après exstirpation. C. r. S. B., 57, p. 69, 1905.
Přibram H., Beitr. z. Kenntn. d. Schicksals d. Cholesterins u. d. Cholesterinester. B. Z., 1, 1906.
Přibram E. und Porges, Über den Einfluß verschiedenartiger Diätformen auf den Grundumsatz bei Morbus Basedowii. W. k. W., 1908.
Prieur G., Le tabac et l'appareil vasculaire. Thèse de Paris, 1905.
Proca G., Insuffisance thyroidienne et bacilles mucinogènes de l'eau. C. r. S. B., 60, p. 989.
Protopopoff, Action de l'adrénaline sur la circulation intracranienne (russisch), Ref. J. d. P. P., 6, p. 1122, 1904 u. 7, p. 145, 1905.
Prouchinsky J., Über den Einfluß von Adrenalin auf das Zirkulationssystem. (finn.), ibid., 6, p. 1121, 1904 und W. k. W., 1904.
Proust R., La chirurgie de l'hypophyse. Journ. de chir., 1908.
Pruneau, Note sur la sécrétion interne du testicule. Rec. de Méd. vétérinaire, 1900.
Prym, Milz und Pankreas. II. Teil. Versuche mit Infusen beider Organe. P. A., 107.
Puech, Des Ovaires et leur anomalies. Paris, Levy.
Puppel E., Behandlung der Osteomalakie mit Nebennierenpräparaten. C. G., 1907.
Purtscher D., Über Starbildung und Kropfoperation. Cbl. f. Augenh., 1909.
Putnam, Case of Myxoedema and Acromegaly, treated by sheeps thyroids. Ibid., 1893.
— The Clinical aspects of the internal secretions. A. J. m. s., Juni 1898.
Pugliese, Zur Lehre v. d. Schilddrüse v. H. Munk. V. A., 150, 1897.
— Wirkung v. Thyreoideapräparaten nach Exstirpation d. Schilddrüse. P. A., 72, 1898.
Pugnat Ch. A., Recherches sur l'histologie du pancréas des oiseaux. J. A. P., 33, p. 268.
— Note sur la structure histologique du pancréas des oiseaux. C. r. S. B., 48, p. 1071.

Quadri G., Un caso di albuminuria delle gravido curato con la paratiroidina. Gaz. Osp. e cliniche, Nr. 116, 1908.
Quénu et Lejars, Etude sur la système circulatoire. Paris 1894.
Quervain de, Über Veränderungen des Zentralnervensystems bei exp. Cachexia thyreopriva der Tiere. V. A., 133, 1893.
Quest Robert, Über den Einfluß der Ernährung auf die Erregbarkeit des Nervensystems im Säuglingsalter. W. k. W., 1906.

Quest Robert, Über die Bedeutung der Nebennieren in der Pathologie und Therapie der Rachitis. Z. e. P., 5, p. 43.
Quincke H., Über Athyreosis im Kindesalter. D. m. W., 1900.

Rabaud E., Foetus humain paracéphalien hémiacéphale. J. A. P., 39, 1903.
Rabl C., Theorie des Mesoderms. Morph. Jahrb., 19, p. 85—144, 1893.
— Über die Entwicklung des Urogenitalsystems der Selachier. Ibid., 24, p. 756, 1896.
— Zur Bildungsgeschichte des Halses. P. m. W., 1886.
Rabl H., Die Entwicklung und Struktur der Nebennieren bei den Vögeln. A. m. A., 38, p. 492—523, 1891.
Rabl-Rückhard, Das gegenseitige Verhältnis der Chorda, Hypophysis etc. Morph. Jahrb., 6, 1880 u. A. A., 1883.
Radasch H. E., Ectopia of the adrenal. A. J. m. s., 127, p. 286, 1902.
Radziejewski B., Über den augenblicklichen Stand unserer Kenntnis von den Nebennieren und ihren Funktionen. B. k. W., 1898.
Räuber H., Zur feineren Struktur der Nebennieren. Diss., Berlin 1881.
Raineri, Le capsule surrenali in rapporto alla ovariectomia. all' ovaroisterectomia e all' isterectomia. Folia gynecologica, 1, fasc. 2, 1908; B. k. W., 1909.
Ramond et Hulot, Dégéneresc. expérim. du foie et des reins. C. r. S. B., 1901.
Rau W., Über die Abstammung von Nierensarkomen aus versprengten Nebennierenteilen. Diss., Bonn 1896.
Rangé, Contr. à l'étude pathogénique du syndrome de Basedowii. Thèse Paris, 1899.
Rankin G., Myxoedema Practitioner, LXXXII, 2, p. 204, 1909.
Ranzi und Tandler, Demonstration. W. k. W., 1909.
Ranzy, Intoxication thyreoïdienne. Thèse de Lyon, 1898.
Rapaport, Exp. Unters. über Glykolyse. Z. k. M., 57, p. 208.
Rath, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysentumoren. Diss., Göttingen 1888.
— Zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypophysis cerebri. Gräfes Arch., 34.
Rathke, Über die Entstehung der Glandula pituitaria. Müllers Arch. f. A. u. P., 1838.
Rautenberg, Experimentell erzeugte, mit Arteriosklerose verbundene chronische Albuminurien. V. d. N. u. Ä., Salzburg und D. m. W., 1909.
Ravano, Über die Frage nach der Tätigkeit des Eierstockes in der Schwangerschaft. A. G., 83, p. 587, 1907.
Raven H. M., Adrenalin in Addison's disease. Br. m. J., Jan. 1904.
Rayer, Die Nebennieren und der Morbus Addisonii. Berlin 1883.
Raymond, De la pigmentation dans la maladie d'Addison. A. d. P., 1892.
— Morbus Addisonii mit Integrität der Nebennieren. Soc. méd. des hôp., März 1892.
Raymond et Lejonne P., Deux cas de myasthénie bulbospinale. Soc. de Neur., 5 avril 1906.
Rebendi St., Eierstock, Corpus luteum und Langerhanssche Zellinseln. C. G., 41, p. 1332.
Recke F. M., Vergleichende experimentelle Untersuchungen lokalanästhesierender Mittel. Diss., Leipzig 1903.
Recklinghausen v., Über die Akromegalie. V. A., 119, p. 36, 1890.
Regaud Cl., Glandules à sécrétion interne juxta-épididymaires chez le lapin. C. r. S. B., 1899.
— Etude sur la structure des tubes séminifères et sur la spermatogenèse chez les Mammifères. A. d'Anat. micr., IV, fasc. 2, 3, 1901.
Regaud et Blanc, Action des rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique. C. r. S. B., 58, II, p. 163, 1905.
— Action teratogéne des rayons X sur les cellules séminales. Ibid., p. 390.
Regaud et Dubreuil, Action des rayons de Rœntgen sur le testicule du lapin. I. Conservation de la puissance virile et stérilisation. C. r. S. B., 63, p. 647, 1907.
— Variations macrosc. de la glande interstitielle de l'ovaire chez la lapine. Ibid., p. 780.
— Glande interstitielle de l'ovaire et rut chez la lapine. Ibid., 64, p. 217, 1908.
— Gravidité et glande interstitielle de l'ovaire chez la lapine. Ibid., p. 396.
— A propos des corps jaunes de la lapine: ils n'ont avec le rut relation. Ibid., p. 442.
— L'ovulation de lapine n'est pas spontanée. Ibid., p. 552.

Regaud et Dubreuil, Observations nouvelles relatives à l'indépendance des corps jaunes et du rut chez lapine. Ibid., 64, p. 602, 1908.
— Karyokinéses des cellules luteïnique dans les corps jaunes en regression chez la lapine. Ibid., p. 858.
— Parallelisme des variations macroscopiques et microscopiques de la glande interstitielle dans l'ovaire de la lapine. Ibid., p. 901.
— Perturbation dans le développement des œufs fécondés par des spermatozoïdes rœntgenisés chez le lapin. Ibid., p. 1014.
— Sur les relations fonctionelles des corps jaunes avec l'utérus non-gravide. Ibid., 66, p. 257, 1909.
— Acceleration du rut par la cohabitation. Ibid. p. 139.
— Variations de volume de l'uterus par rapport a l'état des ovaires. Ibid., p. 299.
— Etats de l'utérus aux diverses phases de la période prégravidique. Ibid., p. 413.
— Nouvelles recherches sur les modification de la glande interstitielle de l'ovaire consécutives à l'isolement et la cohabitation avec le mâle. Ibid., 67, p. 348, 1909.
— Existe-t-il des relations entre les phénomènes du rut et la présence de corps jaunes ovariens chez la lapine. Ibid., p. 176.
— Effets de la rupture artificielle des follicules de l'ovaire au point de vue de la formation des corps jaunes chez la lapine. Ibid., 67, p. 166, 1909.
Regaud Cl. et Policard, Etude comparative du testicule du porc normal impubère et ectopique au point de vue des cellules interstitielles. C. r. S. B., avril 1901.
Regerat, Thèse de Paris, 1903.
Rehn, Die chirurg. Behandl. d. Morbus Basedow. M. G. M. C., 7, 1900.
Reiche, Primäres Trachealkarzinom. Metastase in der linken Nebenniere. Melasma suprarenale. C. a. P., 4, p. 1, 1893.
Reicher K., Beziehungen zwischen Adrenalsystem und Niere. B. k. W., 1908.
Reikhtmann, Thèse de St. Pétersbourg, 1902.
Reil, Nebenniere. Berl. tierärztl. Woch., 28, 1902.
Reinhold, Fall von Tumor der Zirbeldrüse. Diss., Leipzig 1886.
Reimann G., Melanotisches Karzinom der Nebennieren bei einem Säugling. P. m. W., 1902.
Reinbach, Zur Chemie des Kolloids der Kröpfe. C. Ch., Nr. 21, 1898.
Reinhardt, Adrenalin und Osteomalakie. C. G., p. 1613, 1907.
Reinke, Über Krystalloidbildungen in den interstitiellen Zellen des menschlichen Hodens. A. m. A., 42, 1896.
Reinl, Die Wellenbewegung der Lebensprozesse des Weibes. Volkmanns Samml., 243, 1900.
Reitmann, Beitr. z. Pathologie d. menschl. Bauchspeicheldrüse. Z. H., 26, 1905.
Renaut, Sur les organes lympho-glandulaires et le pancréas des vertébrés. C. r. A. 89.
— Essai d'une nomenclatur méthodique des glandes. A. d. P., 1881.
— Observation pour servir à l'histoire de la maladie d'Addison et des tuberculoses locales. Ibid.
— Pouvoir sécrétoire et signification glandulaire des épithéliums des tubes contournés du rein et valeur thérapeutique de leur produits. Bull. gén. de Thérap., 147, p. 3.
— Opothérapie rénale dans l'albuminurie. Sem. méd., p. 418, 1903.
Rendu, Note sur deux cas de maladie d'Addison avec autopsie. Bull. Soc. méd. des hôpitaux, 24 février 1899.
Renner, Neue Symptome der Addisonschen Krankheit. Ver. Bl. f. Pfälzer Ärzte, XII, 3, p. 53, März 1896.
Renon L., Action de l'opothérapie associée sur le syndrome de Basedow. Acad. de méd., 5. Mai 1908.
— Les syndromes polyglandulaires et l'opothérapie associée. Journ. des prat., 1908.
Renon L. et Azam, Maladie de Basedow traitée par l'opothérapie hypophysaire. Soc. méd. d. hôpit., 24 mai 1907.
Renon L. et Delille A., Sur quelques effets opothérapeutiques de l'hypophyse. Soc. de thérapeutique, 22 janvier 1907; Bull. gén. de Thérap., 153, p. 178.
— De l'utilité d'associer les médications opothérapeutiques. Ibid., 12 juin 1907.
— Sur les effets des extraits d'hypophyse, de thyroïde, de surrénale, d'ovaire, employés en injections intrapéritonéales. C. r. S. B., 64, p. 1037 und 65, p. 499, 1908.

Renon L. et Delille A., L'insuffisance hypophysaire et la myocardite. IXe Congr. franç. de Méd., 1907.
— Insuffisance thyro-ovarienne et hyperactivité hypophysaire (troubles acromégaliques) médication par l'opothérapie thyro-ovarienne; augmentation de l'acromégalie par la médication hypophysaire. Soc. méd. des hôp., 19 juin 1908.
— Syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire (gigantisme avec tumeur de l'hypophyse et par insuffisance-thyro-ovarienne). Soc. méd. d. hôp., 4 déc. 1908.
— La médication hypophysaire dans les cardiopathies. Soc. d. Thérap., 9 déc. 1908.
— L'opothérapie indirecte. C. r. S. B., 16 janvier 1909.
Renon L., Delille A. et Monier-Vinard R., Syndrome polyglandulaire par dys-hypophysie et par insuffisance thyro-testiculaire. Soc. méd. des hôpit., 5 février 1909.
Renzi de, Action néphrotoxique et hémolyt. du rein. Sem. méd., p. 351, 1904.
Renzi E. de et Boeri G., Ricerche sperimentali sull' asportazione di alcuni organi abdominali e sulla suppressione della loro circolazione. Gazz. d. Osped., 1903.
— Ancora sull' asportazione di alcuni organi abdominali e sulla soppressione completa della loro circolazione. Nuova riv. clin.-terap., VII, 2, 1904.
— Sull' azione nefrotossica ed emolitica del reni. Ibid., 1905.
Renzi de und Reale, Über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. B. k. W., 1892 u. Nuov. riv. clin.-terap. August 1908.
Rennie J., Über die physiologische Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. C. P., 18 u. Quart. J. Micr. Sc., 48, 1904.
Rennie J. et Fraser, The islots of Langerhans in relation to diabetes. J. B. Ch., 2, 1907.
Restelli, De thymo. Ticini Regis, 1845.
Revelli C., Perchè si nasce maschi o femmine. Torino 1899.
Reverdin J. et A., Note sur 22 opérations du goitre. Rev. méd. Suisse rom., 1883.
— Contribution à l'étude du myxoedema. II. Congr. Chir. Franc., 1886.
Reynier et Paulesco, Glandes thyroïdes. Journ. de méd. int., 1899.
Rheinboldt M., Zur Fettsuchtsbehandlung mit Schilddrüse. B. k. W., 1906.
Ribadeau, Dumas et Pater, La syphilis congen. des caps. surrénales. A. m. e., 21, 1909.
Ribbert, Über die Regeneration des Schilddrüsengewebes. V. A., Bd. 117, 1889.
— Über kompens. Hypertrophie der Geschlechtsdrüsen. V. A., 120, 1890.
— Über Veränderung transplantierten Gewebes. E. M., 6, p. 131, 1897.
— Über Transplantation von Ovarien, Hoden und Mamma. Ibid., 7, 1898.
Richon L. et Jeandelize P., Influence de la thyroïdectomie sur la castration chez la lapine. Effets de la thyroïdectomie sur la lapine adulte. C. r. S. B., 56, p. 19, 1904.
— Thyroidectomie et accidents aïgus au cours de la gestation. Ibid., p. 22.
— Castration pratiquée chez le lapin jeune. Etat du squelette chez l'adulte. Examen radiographique. Ibid., 57, I, p. 555, 1905.
— Insuffisance thyroïdienne expérimentale fruste. Ibid., p. 728, 1905.
Richter M., Über plötzliche Todesfälle im Kindesalter. V. d. N. Ä., p. 290, 1902.
Richter P. Fr., Eiweißzerfall nach Schilddrüsenfütterung. C. i. M., 65, 1896.
— Fieber und Zuckerausscheidung. B. k. W., 1903.
— Experimentelles über Nierenwassersucht. Ibid., 1905.
Ricker G., Beiträge zur Lehre von den Geschwülsten in der Niere. C. a. P., 8, 1897.
— Zur Histologie der in der Nebenniere gelegenen Nebennierenteile. Diss., Jena 1896.
— Thymus. In L. O., I, p. 462, 1896.
Rieder K., Undurchlässigkeit der Froschhaut für Adrenalin. A. P. P., 60, 1909.
Riedl F., Erfolgreiche Anwendung gefäßerweiternder Einspritzungen. W. k. W., 1907.
Rieger, Die Kastration in rechtl., sozial. und vitaler Hinsicht. Jena 1900.
Riehl G., Zur Pathologie des Morbus Addisonii. Z. k. M., 10, p. 521, 1886.
— Mycosis fungoides und Morbus Addisonii. Ibid., Nr. 5, 1895.
Rieländer, Das Paroophoron. Diss., Marburg 1904.
Riess L., Die Addisonsche Krankheit. D. K., III, p. 227—260, 1903.

Ringer A. and Phear A. G., A case of Addison's disease treated with suprarenal extract. Transact. of the Clin. Soc. London, 29, 1896.
Risel, Spasmophilie und Kalzium. Arch. f. Kinderheilkunde, XVIII, Nr. 3, 4.
Ritchie, The specificity and potency of Adrenalytic and Thymolytic sera. Journ. of Pathol. and Bact., 12, p. 140, 1908.
Ritter C., Die Einwirkung des Adrenalins auf die Lymphgefäße. M. K., 1906.
Ritzmann H., Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. M. m. W., 1909; A. P. P., 61, p. 231, 1909.
Riva-Rocci, Le sostanze ipertens. del secrete renale. Gazz. med. Torino, Nr. 19—23, 1898.
Rivas Mateos, Calleja M. y C. Folch R., Contribución al estudio de la estructura de las cápsulas suprarenales. Bolet. d. soc. españ. d. hist. nat., IV, p. 262—264, 1904.
Riviere C., Haemorrhage of adrenals. Pathol. transact. London, Bd. 53, 1902.
Roaf and Nierenstein, The physiol. action of the extrait of the hypobronchial gland. of Purpura Labillus. J. o. P., 36, p. 5, 1907.
— Adrénaline et purpurine. (Reply to M. R. Dubois.) C. R. S. B., 63, p. 773, 1907.
Robertson, The Parathyroid Glands. Scot. Med. surg. Journ., 1897.
Rode F., Das Adrenalin in der Rhino-Laryngologie. W. k. R., 1902.
Römer P., Spezifische Organtherapie des beginnenden Altersstars. D. m. W., Nr. 7, 1909.
Römer R., Adrenaline als haemostaticum. Tijdschr. v. Geneesk., 44, V.-H. I, 1904.
Rörig A., Über die Wirkung der Kastration von Cervus (cariacus) mexicanus auf die Schädelbildung. A. E.-M., VIII, 633, 1899.
— Welche Beziehungen bestehen zwischen den Reproduktionsorganen der Cerviden und der Geweihbildung derselben. Ibid., VIII, p. 382, 1899.
— Über Geweihbildung und Geweihentwicklung. Ibid., X, p. 525, 618; XI, 65, 225, 1900—1901.
Rössle, Über Hypertrophie und Organkorrelation. M. m. W., 1907.
Rössle R., Die Leber beim Diabetes. V. d. p. G., 11, 1907.
— Beiträge zur Pathologie der Nebennieren. M. m. W. Nr. 26. 1910.
Roger H., Lésions des caps. surrénale dans l'infection pneumo-bacillaire. C. r. S. B., p. 52, 1894.
— Physiologie norm. et path. du foie. Encycl. scient. Paris.
Roger et Garnier, Des lésions d. l. glande thyr. dans l'intox. phosphorée. C. r. S. B., 1900.
Roger H. et Josué O., Action du foie sur les extraits intestinaux. Ibid., 60, p. 580.
— Action de l'extrait d'intestin. sur la pression artérielle. Ibid., 60, p. 371.
Rogowitsch, Zur Physiologie der Schilddrüse. C. m. W., Nr. 36, 1886.
— Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. A. d. P., 1888.
— Veränderungen der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beiträge, 4, 1889.
Rokitansky, Handbuch der path. Anat., 1861.
Rolleston H. D., Note on the Anatomy of the Suprarenal Bodies. J. o. A. a. P., 26, 1892.
— The Goulstonian lectures on the Suprarenal bodies. Brit. med. Journ., p. 629, 745, 687.
— Some problems in connexion with the suprarenals. Lancet, 1907.
Rolleston and Marks, Primary malignant disease of the suprarenals. A. J. m. s., 1898.
Rolly, Über die Neubildung von Glykogen bei glykogenfreien und auf Karenz gesetzten Kaninchen. D. A. k. M., 83, 1/2.
Roloff, Ein Fall von Morbus Addisonii mit Atrophie der Nebennieren. Ziegl. Beitr., 9.
v. Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Stuttg. 1906.
Romitti G., Atti della Soc. Tosc. di Sc. nat., Vol. VIII, 1892.
Róna D., Beiträge zur Frage der syphilitischen und tuberkulösen Degeneration der Nebennieren. Ung. med. Presse, 1899.
Roos E., Über Schilddrüsentherapie und Jodothyrin. Habil.-Schrift, Leipzig 1897.
— Über die Wirkung des Jodothyrin. Z. ph. Ch., 22, 16, 1896.
— Unters. über d. Schilddrüse. Ibid., 28, 1898.
— Klinische Erfahrungen mit Jodothyrin. M. m. W., 1902.
Rose E., Der Kropftod und die Radikalkur der Kröpfe. A. k. Ch., 22, 1878.

Rosenberg A., Nebennierenextrakt in der Rhino-Laryngologie. B. k. W., 1902.
— Urticaria nach endonasaler Anwendung von Nebennierenextrakt. B. k. W., 1903.
Rosenberg S., Üb. d. Einfluß d. Pankreas auf d. Resorption d. Nahrung. P. A., 70.
— Pankreas und Diabetes. B. C., I, p. 777, 1903.
— Zur Frage des Dudenaldiabetes. P. A., 121, p. 358, 1908.
— Weitere Untersuchungen zur Frage des Duodenaldiabetes. Ibid., p. 209.
— Innere Sekretion. Pankreas und Glykolyse. Handb. d. Bioch., III, 1909.
Rosenfeld G., Über Antithyreoidinserum. Allg. med. Zentralz., 1903.
— Über die Fettleibigkeit des Mannes und der Frau. M. K., 1907.
Rosenhaupt, Beitr. zur Klinik der Tumoren usw. B. k. W., 1903.
Rosenheim O., Choline in cerebrospinal fluid. J. o. P., 35, p. 465, 1907.
Rosenheim O. and Tebb Christine, On a New Physical Phenomenon Observed in Connection with the Optical Activity of so-called „Protagon". Ibid., 37, p. 348—354.
— On the lipoids of the adrenals. Ibid., 38, 1909.
— The lipoids of the brain. Ibid., 38, 1909.
— On the socalled „Protagon". Quart. Journ. of exp. Phys., I, 1908.
Rosenstein E., Beiträge zur Pathologie der Nebennieren. Arb. aus d. path.-anat. Inst. in Posen. Herausg. v. Lubarsch, 1901/1902.
Rosenstirn, Die Harnbestandteile bei Morbus Addisonii. V. A., 56, p. 27—37, 1872.
Rositzky v., Über den Jodgehalt von Schilddrüsen in Steiermark. W. k. W., 1897.
Rossa E., Über akzessorisches Nebennierengewebe im Ligamentum latum und seine Beziehungen zu den Cysten und Tumoren des Ligaments. A. G., 56, 1898.
Rossi G., Di alcune proprietà microchimiche delle isole di Langerhans. Il Monit. Zool. Italiana. Firenzi 205.
— Sullo sviluppo dell' ipofisi etc. Accad. med. Perugia 1899 und Lo Sperim., 1900.
— Sulla struttura della ipofisi e sulla esistenza di una ghiandola infundibulare nei mammiferi. Monit. Zool., 15, 1904.
Rossmeisl Josef, Untersuchungen über die Milch kastrierter Kühe. B. Z., 21, p. 164.
Rouffart et Delport, Etude d'une série de malformations congénitales des organes génitaux de la femme. Ann. de la Soc. belge de chir., 2—3, 1910.
Roth P., Ein Fall von Morbus Addisonii. Diss., Würzburg 1888.
Rothberger I. und Winterberg H., Über Vergiftungserscheinungen bei Hunden mit Eckscher Fistel. Z. e. P., I, 1905.
Roud A., Contribution à l'étude du développement de la capsule surrénale de la souris. Bull. de la soc. vaudoise des sciences naturelles, 38, Lausanne 1903.
Rouqués, Substance thermogènes extraites des tissus animaux sains et fièvres par auto-intoxication. Thèse de Paris, 1893.
Routier, Annales des maladies des organes génito-urinaires, XIX, 1901.
Roux J., Sclérodermie et corps pituitaire. Rév. neurol., p. 721—723, 1902.
Rouxeau, Note sur 65 opérations de thyroïdectomie chez le lapin. C. r. S. B., p. 638, 1895.
— De l'influence de l'ablation du corps thyroïde sur le développement en poids des glandes parathyroïdiennes. Ibid., 1896.
— Résultats d. l'exstirpation isolées d. glandules parathyroïdes. Ibid., p. 16, 1897.
— La bronchopneumonie consécutive à la thyroïdectomie chez le lapin. Ibid., 27 juill. 1897.
— Relation des cent-trois opérations de thyroïdectomie. A. d. P., p. 136, 1897.
Rubert, Wirkung des Adrenalins auf den intraocularen Druck. Z. f. Augenh., 21, 1909.
Rubinato, Osserv. sul rapporto fra diabete ed isole di Langerhans. Soc. Med. Chir. di Bologna, 1908.
Rubinstein, Über die Verhältnisse des Uterus nach Exstirpation beider Ovarien und nach ihrer Transplantation an eine Stelle der Bauchhöhle. Petersb. m. W., 1899.
Rubner M., Die Gesetze des Energieverbrauchs. Leipzig 1902.
— Das Wachstumsproblem und die Lebensdauer des Menschen vom energetischen Standpunkte aus betrachtet. A. H., 66, p. 127, 1908.

Ruckert A., Über die Einwirkung von Oidium lactis und Vibrio cholerae auf Cholinchlorid. Arch. de Pharmac., p. 676, 1908.
Rudinger Carl, Zur Ätiologie und Pathogenese der Tetanie. Z. e. P., 5, 1908.
— Über Eiweißumsatz bei Morbus Basedowii. W. k. W., 1908.
— Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. Erg. d. inn. Med. u. Kind., II, 1909.
Rudinger C. und Jonas, Über d. Verhältnis d. Tetanie z. Dilatatio ventriculi. 1904.
Ruhraeh J., The relation of the thymus gland to marasmus. Lancet, 1903.
Rummo e Ferranini, Geroderma genitodistrofico. Rif. med., 1897.
Russel A. E., Cysts of the pineal body. Transact. path. soc. Lond., 50, 1888.
Ruyter de, Kongenitale Geschwulst d. Leber und der Nebennieren. A. k. Ch., 40, 1890.
Rynberk G. v., Sulla funzione endocrina del pancreas nei vertebrati e sugli elementi morfologici che partecipano ad essa. Arch. di Fisiol., 4, 497, 1907.
— A proposito di una rivista sintetica sugli elementi istologici che componio la funzione interna del pancreas. Arch. di Farm., VII, H. 3.
— Ancora la secrezione interna del pancreas. Il Tommasi 1909.
Rzentkowski v., Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenösen Adrenalininjektionen. B. k. W., 1904.

Sabolotnow P., Zur Lehre von den Nierengeschwülsten suprarenalen Ursprungs. Ziegl. B., 41, 1907.
Sabrazés J. et Bonnes J., Examen du sang dans l'acromégalie. C. r. S. B., 57, 1905.
Sabrazés J. et Husnot P., Hypertrophie avec adénomes enkystes multiples des surrénales chez les vieillards. C. r. S. B., 61, p. 445, 1906.
— Tissu interstitiel, macrophages et cellules à l'engrais des capsules surrénales chez l'homme et les animaux. Gaz. hebd. de Bordeaux, 1907.
— Tissu interstitiell des glandes surrénales. Folia haematol., IV, 1907.
— Névromes et fibromes des surrénales. A. m. e., 20, 1908.
Sacaze, Syphilis avec syndrome Addisonien. Gaz. des hôp., p. 58, 1895.
Sacchi, Di un caso di gigantismo infantile con Tumore del testicolo. Riv. sper. di freniatria, 21, p. 149, 1895.
Sachs H., Die Cytotoxine des Blutserums. B. C., I, 1903.
Sacerdote, A proposite d. Marassini: „Sopra una particolarità etc.“ Riv. d. Fisic. Sc. Nat. Pavia, 9, 1908.
Sacerdotti C., Sui nervi della tiroide. Acc. d. Torino, 29, 1893.
— Über die Nerven der Schilddrüse. I. M., 11, 1894.
Sainton P., Les troubles psychiques dans les altérations des glandes à sécrétion interne. L'Encéphale, Nr. 3 et 4, 1906.
— Pathogénie et traitement du goitre exophtalmique. IXe Congr. franç. m., 1907.
Sainton P. et Fernet Jean, Corps thyroïde et glande mammaire. Progr. méd., 1908.
Sainton P. et Ferrand J., L'adipose douloureux ou maladie de Dercum. Gaz. des hôp., p. 957, 1903.
Sainton P. et Pisante, Goitre exopht. traité par le sérum de mouton ethyroïdé. Revue Neurol., p. 1109, 1904.
Sainton P. et Rathéry F., Myxœdème et tumeur de l'hypophyse. Soc. méd. hôp. 1908.
St. Rémy, Contribution a l'histologie de l'hypophyse. C. r. A., 1892 u. A. B., 12, 1892.
— Sur la signification morph. de la poche pharyngienne de Seessel. C. r. S. B., 1895.
Saiz G., Beitrag zum Vorkommen u. zur Behandlung der Tetanie. W. k. W., 1908.
Sajous de, The internal secretions and the principles of medicine. I, Philadelphia, 1903.
— Physiological Action and Uses of Adrenal Extractives. Med. Rec. New York, 70, p. 800, 1906.
— Les sécrétions internes, l'appareil hypophyséo-surrénal, son rôle à l'état normal et à l'état pathologique. IXe Congr. franç. de méd. Paris, 1907; Gaz. des hôp., 1908.
Sakorraphos M., Examen du sang dans l'acromégalie. C. r. S. B., 57, p. 831, 1905.
Salecker, Verwendung v. Nebennierensubstanzen z. örtlichen Analgesierung. D. militärärztliche Z., p. 1904.

Salmon, L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. Rev. de méd., 1905.
— Sur l'origine du sommeil. Ibid., 26, p. 368, 1906.
Salomon, Gaswechsel bei Morbus Basedow u. Akromegalie. L. O., 5, 1900; B. k. W., 1904.
Saltykow, Atherosklerose bei Kaninchen nach wiederholten Staphylokokkeninjektionen. Zieglers Beiträge, 43, p. 147, 1908.
— Über experimentelle Arteriosklerose. V. d. D. p. G., 1908; C. a. P., 19, 1908.
— Experimentelle Forschung in der Lehre der Arteriosklerose. C. f. Stoffw., III. 1908.
Salvioli, Du mode d'agir de l'extrait des capsules surrénales sur le tissu musculaire lisse. A. i. B., 37.
Salvioli e Carraro, Sulla fisiologia dell'ipofisi. Arch. scienze med., 31, 1907 u. A. i. B., 49, 1908.
Salvioli et Pezzolini, Sur le différent mode d'agir des extraits médullaire et cortical des capsules surrénales. A. i. B., 37, p. 380.
— Contr. à l'ètude de la fonction des capsules surrénales. Ibid., 37, p. 390.
Salzer H., Zur Entwicklung d. Hypophyse bei Säugern. A. m. A., 51, 1898.
— Zur Frage der Schilddrüsentransplantation. A. k. Ch., 89; W. k. W., 1909.
Samberger F., Über die Wirkung wiederholter Injektionen von Nebennierenextrakt. W. k. Rundschau, p. 577, 1902.
Samuel, Über Gewebssafttherapie und innere Sekretion. D. m. W., 1909.
Sanctis de S., Gli infantilismi. Riv. Sperim. di Fren., 31, 1905.
Sandes, The corpus luteum of Dasyurus viverrinus. Zit. nach Sobotta.
Sandmeyer, Die Folgen der partiellen Pankreasexstirpationen beim Hunde. Z. B., 31, 1894.
Sandström J., Über eine neue Drüse beim Menschen und bei verschiedenen Säugetieren. Ref. in Hofmann-Schwalbes Jahresb., IX, 1. Abt.; Schmidts Jahrb., 1880.
Sano T., Über die Entgiftung v. Strychnin u. Kokain d. d. Rückenmark. P. A., 120, 1907.
Sanquirico, Sur l'exstirpation du corps thyroide. A. i. B., 9, 1888.
— e Orecchia, Accad. d. Fisiol. d. Siena. 6. 1887 u. 1893.
Sansom, Addison's disease treated by suprarenal extract. B. m. J., 16. Nov. 1895.
Santi Rindone lo Re, Sulla estirpazione delle capsule surrenali. Rif. med., 1895.
Santide, Parathyroïdgeschwulst. Laryng. Ges., London 1899; Int. Cbl. f. Laryng., 1900.
Sartirana, Neuer Beitrag zur Kenntnis der zytotoxischen Sera. C. f. B., 36, 37, 1904.
Sata, Über die Wirkung und die Spezifität der Zytotoxine im Organismus. Zieglers Beitr., 36 u. 39, 1906.
Satre A., Insuffisance hypophysaire traité avec succès par l'opothérapie. Dauphiné médical, 1907.
Sauerbeck E., Die Langerhansschen Inseln des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. V. A., 177, Suppl. u. L. O., 8, p. 473, 1902.
— Zur Frage des Pankreaszytolysins. Kritische Bemerkung. C. f. B., 34, 1905.
— Neue Exper. z. Frage n. d. Bedeutung d. Langerhansschen Inseln. V. d. p. G., 1904.
Sauré L., Physiologie du Pancréas. Arch. gén. de méd., p. 25, 1908.
Savagnone E., Contr. alla conosc. della fine struttura dell'ipofisi. Riv. ital. di Neuropath., In Patolog. I, 1909.
Savari M., Üb. d. giftigen Bestandteil des Harns bei Eklampsie. H. B., 11, 1907.
Saviotti G., Untersuchungen über den feineren Bau des Pankreas. A. m. A., 5, 1869.
Saweliew S., Über die Wirkung der Adrenalininjektionen auf das Blut und über Adrenalinimmunität. Diss., St. Petersburg.
Scaffidi V., Feinerer Bau und Funktion der Hypophysis des Menschen. A. m. A. 64, 1904.
Sciallero, L'organoterapia testiculare et l'orchipina. Rif. med., Jg. 21, Nr. 5.
Schabad, Über Diabetes pancreaticus. Diss., Moskau 1895. Ref. V. H., II, 1895.
Schade H., Diabetes und Katalyse. M. m. W., 1907.
Schaefer E. A., On internal secretion. Brit. med. Ass. Lancet, II, p. 320; 1895. Br. m. J., II, 1895.
— On certain practical application of extract of suprarenal medulla. Br. m. J., 1901, 27. April 1901.
— Schäfers Textbook of Physiology, I, 1898; II, 1900.

Schaefer E. A., Les vaisseaux coronaires ont-ils des nerfs vasomoteur. A. d. sc. biol., 11, Suppl. Festschrift für Pawlow, p. 251, 1904.
— On the present Condition of our Knowledge regarding the functions of the Suprarenal Capsules. Br. m. J.; Lancet, I, 1908.
— Functions of the pituitary body. P. R. S., 81, p. 550, Oct. 1909.
Schaefer and Herring, The action of pituitary extracts upon the kidney. P. R. S., 77, p. 571, 1906; Phil. Trans. of the Royal Soc. of London, ser. B, 199, 1907.
Schaefer and Moore, On the contractility and innervation of the spleen. J. o. P., 20, 1996.
Schaefer and Scharlieb, Cloroform-poisoning. Transact. Roy. Soc. Edinb., 41, 1904.
Schaefer and Vincent, On the action of the extract of pituitary injection intravenously. J. o. P., 24, p. XIX, 1899 und ibid., 25, p. 87, 1899.
Schaeffer G., La physiologie de l'appareil thyro-parathyroidien d'après les travaux récents. Biol. méd., ann. 4, p. 1—34.
Schäffle Karl, Notes on family goitre. J. A. M. A., LII, p. 212, Jan. 16, 1909.
Schaffer J., Über das Vorkommen eosophiner Zellen in der menschlichen Thymus. C. m. W., 1891.
— Über den feineren Bau der Thymus. S. W. A., 102, 1893.
Schaffer J. und Rabl H., Das thyreothymische System des Maulwurfs und der Spitzmaus. I. u. II. Th., S. W. A., 118, 1909.
Schaper A., Beiträge zur Histologie der Histologie der Glandula carotica. A. m A., 40, p. 287—319, 1892.
— Über die sogenannten Epithelkörperchen A. m. A., 46, 1895.
— Einige Bemerkungen über das Wesen und die morphologische Stellung der Glandula coccygea (Glomus coccygeum.). An. An., 25, 1904.
Schatiloff P., Die Nierensekretion im Lichte der Adrenalinwirkung. A. A. P., 1908.
Scheel Olaf, Über Nebennieren. Sekretkörnchen-Ödem-Gewicht. V. A., 192, 1908.
— Erwiderung auf E. O. Hultgrens Bemerkungen. V. A., 194, p. 566.
Scheidemandel E., Über die durch Adrenalininjektionen zu erzeugenden Aortenverkalkungen der Kaninchen. V. A., 181, p. 363, 1905.
Schenk F., Giftwirkung des menschlichen Plazentasaftes bei Kaninchen. C. G., 1909.
Scheult R., A case of Addison's disease in a negress. Lancet, II, 1907.
Schiefferdecker P., Über das Verhalten des Bindegewebes bei der Hypertrophie und Atrophie der Muskeln und über die Schlüsse, welche man aus diesem Verhalten über die Symbiose verschiedener Körpergewebe machen kann. S. d. niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk., p. 75—91, 26. Okt. 1903.
— Nerven- und Muskelfibrillen, das Neuron und der Zusammenhang der Neuronen. Ibid., p. 85—93, Bonn 1904.
— Über die Neuronen und die innere Sekretion. Ibid., p. 46—54, 23. Okt. 1905.
— Über Symbiose. Ibid., p. 44—54, 13. Juni 1904.
— Indikationen und Kontraindikationen des Radfahrens. Leipzig, 1901.
— Neuronen und Neuronenbahnen. Leipzig, Barth, 1906.
Schiefferdecker und Schultze, Beitrag zur Kenntnis der Myotonia congenita, der Tetanie mit myotonischen Symptomen, der Paralyse agitans und einiger anderer Muskelkrankheiten, zur Kenntnis der aktiven Hypertrophie und des normalen Muskelbaues. D. Z. N., 25, 27, 345, 1903.
Schiff A., Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis- und Thyreoideapräparate. Z. k. M., 32, Suppl., p. 284—290, 1897; W. k. W., 1897.
Schiff M., Unters. über d. Zuckerbildung in d. Leber. Würzburg 1859. Zur Physiologie des Pankreas. A. f. Heilk., 271, 1862.
— Sopra l'estirpazione delle capsule soprarenali. L'imparziale, p. 234—237, 1863; Union médicale, p. 347, 1863.
— Bericht über eine Versuchsreihe betr. die Wirkungen d. Exstirpation der Schilddrüse. A. P. P., 18, 1884 und Rev. méd. de la Suisse Rom., Nr. 2 u. 8, 1884.
— Gesam. Beitr. z. Physiologie. 3 Bände. Lausanne 1894.
Schilling F., Morbus Addisonii und Organotherapie. M. m. W., 1897.

Schiperowitsch W., Zur Ätiologie und Therapie des Morbus Addisonii. (Russisch.) Wochenschr. prakt. Med., Nr. 13, 1895.
Schirokogoroff, Die skleroitische Erkrankung der Arterien nach Adrenalininjektionen. V. A., 191, p. 482, 1908.
— Sur action phagocytaire des capsules surrénales. C. r. S. B., 65, p. 300, 17 oct. 1908; Wratsch. Gaz., Nr. 44, 1908; Fol. haem., III.
Schlagenhaufer und v. Wagner, Beiträge zur Ätiologie und zur Pathologie des endemischen Kretinismus. Leipzig-Wien 1910.
Schlayer, Zur Frage der drucksteigernden Substanzen im Blute bei chronischer Nephritis. D. m. W., 1907 und M. m. W., 1908.
Schlayer und Hedinger, Exper. Studien über toxische Nephritis. D. A. k. M., 90, 1907.
Schlecht H., Einfache Methode zur Prüfung der Pankreasfunktion. M. m. W., 1908.
Schlesinger H., Therapeutische Erfahrungen bei Behandlung schwerer innerer Blutungen mit Nebennierenextrakt. W. k. W., 1904.
Schlesinger W., Über den Ursprung des diastatischen Fermentes im Blute und über seine Beziehungen zum Diabetes mellitus. D. m. W., 1908.
Schloffer, Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. W. k. W., p. 621, 1907.
— Berichtigung zu dem Artikel „Erfolgreiche Operation". W. k. W., Nr. 22, 1907.
— Weiterer Bericht über den Fall von operiertem Hypophysentumor. W. k. W., 1907.
— Zur Frage der Operation der Hypophysis. Bruns Beitr. z. k. Ch., 50.
Schmaltz, Zur Kasuistik des Morbus Addisonii. D. m. W., 1890.
Schmid E., Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse. A. m. A., 47, 1896.
Schmid J., Beeinflussung von Druck und Stromvolumen in der Pfortader durch die Atmung und durch experimentelle Eingriffe. P. A., 126, 1909.
Schmidt E., Beziehung der Langerhansschen Insel des Pankreas zum Diabetes mellitus. M. m. W., 1902.
— Über Cholin, Neurin und verwandte Verbindungen. Lieb. Ann., 337.
Schmidt M. W., Über Pseudo-Hermaphroditismus bei Rana temp. A. m. A., 72, 1908.
Schmieden, Erfolgreiche Einheilung exstirpierter Nebennieren b. Kaninchen. P. A., 90, 1902.
— Erfolgreiche experimentelle Verlagerung von Nebennierengewebe. Z. Ch., 70, 1903.
Schmiergeld A., Lésions des glandes à sécrétion interne dans deux cas d'alcoolisme chronique. A. m. e., 21, 1909.
— Les glandes à sécrétion interne dans la paralysie générale. L'Encephale, II, 1907.
Schmorl G., Patholog.-anat. Untersuchungen über puerperale Eklampsie. Leipzig 1893.
— Zur Kenntnis der akzessorischen Nebennieren. Zieglers Beitr., 9, 1891.
Schnaudigl O., Das Suprareninum. Opht. Kl., Nr. 13, 1903.
Schneidemühl, Vergl. anat. Unters. üb. d. Bau der Cowperschen Drüsen. D. Z. f. Tierm. u. vergl. Path., VI.
Schnitzler und Ewald, Über das Vorkommen von Thyreoidin in der Hypophyse. W. k. W., 1896.
Schön N., Zwei Fälle von Infantilismus. Moskau 1898; Ref. N. C., 1899.
Schönborn S., Zur Wirkung der Thyreoideastoffe. A. P. P., 60, 1909.
Schöndorff B., Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. P. A., 67, 395, 1897.
— Ausscheidung von Zucker im Harn von gesunden Menschen. Ibid., 121, 1908.
Schöne, Transplantation von Geschwülsten und normalen Geweben. B. z. k Ch., 61.
Schönemann, Hypophysis und Thyreoidea. V. A., 129, 1892.
Scholz W., Untersuchungen über den Kretinismus. Zusammenf. Arbeit, Berlin 1906.
— Über den Stoffwechsel der Kretinen. Z. e. P., 2, 1905.
— Schilddrüsenbehandlung und Stoffwechsel bei Morbus Basedowii. C. i. M., 1895.
Scholz W. und Zingerle H., Beitr. z. path. Anatomie der Kretinengehirne. Z. H., 1906.
Schrank F., Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Jodpräparate auf die Adrenalin-Arterionekrose. Z. k. M., 64, p. 471, 1908.
— Über die Wirkung des Spermins bei Adrenalin-Arterionekrose. Ibid., 64, 1907.
— Zur antagon. Wirkung des Adrenalins und Chlorkalciums. Ibid., 67, 1909.

Schraube K., Die Beziehungen der Thymusdrüse zum Morbus Basedowii. Diss. München 1908.
Schreiber L., Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und des Baues der Glandulae parathyreoideae (Epithelkörperchen des Menschen). A. m. A., 52, 1908.
Schryver S. D., Autolysis, The influence of the thyroid. J. o. P., 32, p. 159.
Schubiger-Hartmann F., Adrenalin. Schw. Korr.-Bl., 1902.
Schücking, Hautverfärbung nach Injektion von Nebennierenextrakt. M. m. W., 1903.
Schüller A., Keimdrüsen u. Nervensystem. Arb. a. d. Neurolog. Inst. Wien 1907.
— Über Infantilismus. W. m. W., 1907.
— Die Schädelbasis im Röntgenbild. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Ergänzungsbd. 11.
Schüller, Antithyreoidinserum Moebus bei 5 Fällen von Morbus Basedowii. D. m. Z., 1905.
Schütze A., Beiträge zur Kenntnis der zellenlösenden Sera. D. m. W., 1900.
— Antinebennierenserum. Z. k. M., 12, 1908.
Schultz, Zur Antithyreoidinbehandlung der Basedowschen Krankheit. M. m. W., 1902.
Schultz P. und Zuelzer G., Totalexstirpation des Pankreas beim Hunde. C. P., 19.
Schultz W. H., Der Einfluß der Instillation von Adrenalin in Augen von Säugetieren. C. f. P., 22, p. 713, 1908.
Schultze F., Über Melanoplakie der Mundschleimhaut und die Diagnose auf Morbus Addisonii. D. m. W., 1898.
Schultze O., Zur Frage von den geschlechtsbildenden Ursachen. A. m. A., 63, p. 97, 1904.
Schultze W., Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Ibid., 56, 491.
— Fall von Akromegalie. D. m. W., 1904.
Schulz O., Über die Lebenswichtigkeit der Schilddrüse und des Schilddrüsenapparates. D. m. W., 1900.
— Neuere und neueste Schilddrüsenforschung. Festschr. f. J. Rosental. Leipzig 1906.
Schulz R., Tumor der Zirbeldrüse. N. C., IV, 1886.
Schumacher S. v., Über das Glomus coccygeum und die Glomeruli caudales der Säugetiere. A. m. A., 71, p. 58—115, 1907.
Schur H. und Wiesel J., Über eine der Adrenalinwirkung analoge Wirkung des Blutserums von Nephritikern auf das Froschauge. W. k. W., Nr. 23 u. Nr. 27, 1907.
— Beiträge zur Physiologie und Pathologie des chromaffinen Gewebes. V. d. p. G. Dresden, 11 und W. k. W., Nr. 40, 1907.
— Über das Verhalten des chromaffinen Gewebes bei der Narkose. W. k. W., 1908.
— Zur Frage d. drucksteigernden Subst. im Blute bei chron. Nephritis. D. m. W., 1907.
Schwarz, Alcune considerazioni a proposito delle consequenze della completa tireoidectomia. Lo Sperimentale, 1891.
— Tumeur de la capsule surrénale droite; néphrectomie. Bull. et Mém. de la Soc. Chir., p. 764, 1893.
Schwarz C., Beitrag zur Wirkung des Cholins auf die Pankreassekretion. C. P., 23, Nr. 16, 1909.
Schwarz C. und Lederer R., Über das Vorkommen von Cholin in der Thymus, in der Milz und in den Lymphdrüsen. P. A., 124, 1908.
Schwarz O., Über einige Anfallserscheinungen nach Exstirpation beider Nebennieren. W. k. W., 1909.
Schwarzwald R. T., Über das Verhalten des chromaffinen Gewebes beim Menschen unter dem Einfluß der Narkose. V. 13. p. G., p. 268, 1909.
Schwoner, Über hereditäre Akromegalie. Z. k. M., 32, Suppl.-Heft.
Schwyzer F., Zur Ätiologie des Morbus Addisonii. New-Yorker m. M., X, 1898.
Sciamanna C., Patologia et Terapia del Gran simpatico. Milano 1894.
Scott-Macfie J. W., Action of tissue extracts on protoplasm. J. o. P., 30, 1905.
Scott-Warthin A., Accessory adrenal body in the broad ligament (adrenal of Marchand). Americ. Journ. of Obstetrics., Vol. 42, 1900.
Sebastiani V., Contributo alla studio del potere tossico ed emolitico del sieri di sangue nei basedowiani e nuove vedute a proposito della sieroterapia di questi ultimi. Riv. crit. di Clin. Med., IX, p. 22.

Sedgwick A., Development of the kidney in the relation with the Wolffian body in chick. Quart. Journ. micr. Soc., 22, p. 146 u. 372, 1880.
Seegen, Der Diabetes mellitus. Berlin 1875; 3. Aufl. 1893.
— Die Zuckerbildung im Tierkörper. Berlin 1900.
Seelig, Beitrag zum Diabetes pancreaticus. B. k. W., 1892.
Seemann Chave, Über eine neue Methode der Transplantation des Schilddrüsengewebes. Z. Ch., 96, 1908.
Seemann J., Die blutbildenden Organe. E. P., 3, I. Abt., p. 45.
Seessel, Zur Entwicklungsgeschichte des Vorderarms. A. A., 1877.
Sehrt E., Zur Fermentwirkung des Mumienmuskels. B. k. W., 1904.
Seidell A., The determination of iodine in thyroid. J. Am. Chem. Soc., 31, p. 1326, 1900.
Seitz, Die Follikelatresie während der Schwangerschaft, insbesondere die Hypertrophie und Hyperplasie der Theca-interna-Zellen (Theca-Luteinzellen) und ihre Beziehung zur Corpus luteum-Bildung. A. G., 77, 203, 1905.
— Eklampsie und Parathyroidea. A. G., 89, 1909.
Sellei J., Tonogen in der Urologie. Orvos. Lapja, p. 895, 1904.
Seligsohn, De pigmentis pathologicis ac morbo Addisonii, adjecta chemia glandularum suprarenalium. Diss., Berlin 1858 und V. A., 18, p. 355.
Selke, Über ein epitheliales Papillom des Gehirns. Diss., Königsberg 1891.
Selheim H., Zur Lehre von den sekundären Geschlechtscharakteren. B. G. G., I, 1898.
— Kastration und Knochenwachstum. Ibid., II, 1899.
— Kastration und sekundäre Geschlechtscharaktere. Ibid., V, p. 409, 1901.
Semon R., Die indifferente Anlage der Keimdrüsen beim Hühnchen und ihre Differenzierung zum Hoden. Habilitationsschrift, Jena 1887.
— Über die morphologische Bedeutung der Urniere in ihrem Verhältnisse zur Vorniere und Nebenniere und über ihre Verbindung mit dem Genitalsystem. A. A., 1890.
— Studien über den Bauplan des Urogenitalsystems, dargelegt an der Entwicklung dieses Organsystems bei Ichthyosis glutinosus. Jena. Zeitschr. f. Nat., 19, 1891.
— Das Exkretionssystem der Myxinoiden in seiner Bedeutung für die morphologische Auffassung des Urogenitalsystems der Wirbeltiere. Fests. Gegenbaur, 3, 1896.
Semper C., Das Urogenitalsystem der Plagiostomen und seine Bedeutung für das der übrigen Wirbeltiere. Arb. a. d. zool.-zoot. Inst. Würzburg, 2, p. 195—509, 1875.
— Stammesverwandtschaft d. Wirbeltiere u. d. Wirbellosen. Ibid., 2, 1875.
Senator H., Osteomalacie und Organtherapie. B. k. W., 1897.
— Untersuchung des Stoffwechsels bei einem mit Nebennierensubstanz behandelten Falle von Addisonscher Krankheit. Charité-Ann., 22, p. 235, 1897.
Sergent E., L'insuffisance surrénale aigue. P. m., 1902 und 1903.
Sergent E. et Bernard L., Note pour servir à l'étude de la pathol. des caps. surrén. C. r. S. B., 1898.
— Sur un syndrome clinique non Addisonien à évolution aigue, à l'insuffisance capsulaire. A. gén. méd., nouv. sér., II, 1899.
— L'insuffisance surrénale. Encycl. scient. Paris 1902.
— Les surrénalites chroniques d'origine infectieuse et l'insuffisance surrénale lente. A. gén. de méd., I, Nr. 1, p. 14, 1904.
— Le Diagnostic du syndrome d'Insuffisance surrénale pure. Soc. d. hôpit., 1904.
Serralach et Pares, Quelques données sur la physiologie de la prostate et du testicule. C. r. S. B., 63, p. 790, 1907.
Sežary, Les glandes surrénales des tuberculeux. C. r. S. B., 65, p. 603, 12 déc. 1908.
— Structure métatypique de la corticale des surrénales. Ibid., 65, p. 430.
Shattock C. G., Ovarian Teratomata. Lancet, 15. Feb. 1908.
— Cretinism in Calves. J. o. P., 29, 1903.
Shattock C. G. and Seligmann C. G., Some experiments made to test the action of extract of Adrenal cortex. P. R. S., 80, p. 473–477, 1908.
— Verschluß d. Vasa deferentia. Ibid. 72, Febr. 1904.
— Exemple of incomplete Glandular Hermaphroditism in Domestic fowl. Ibid., 1907.

Shaw, H. Batty, Organotherapy. London 1905.
— Autointoxication, Goulstonian Lect. Lancet, I, 1906.
Shima R., Über die Erweiterung der Pupille bei Adrenalineinträufelungen in ihrer Abhängigkeit vom Zentralnervensystem. P. A., 126 u. 127, 1909.
— Zur Frage der nach Adrenalinwirkung auftretenden Veränderungen des Zentralnervensystems. N. C., 1908 u. Arb. a. d. neurol. Inst. Wien, 1908.
Shiota H., Über das Schicksal und die Funktion der transplantierten Nebennieren. P. A., 128, 1909.
Short-Rendle A., Blood pressure and pigmentation in Addisons disease. Lancet, 1906.
Sicard, Surrénalite hémorrhagique. Sem. méd., 1904.
Sick K., Flimmerepithelcysten in der Nebennierenkapsel. V. A., 172, 1903.
Siegel, Abkühlung als Krankheitsursache. D. m. W., 1908; Z. e. P., 5, 1908.
Siegert, Zur Pathologie der infantilen Myxidiotie, des sporadischen Kretinismus oder infantilen Myxödems der Autoren. Jahrb. f. Kinderh., 1901.
Sikemeier W., Adrenalin und Cocain-Adrenalinanästhesie. A. k. Ch., 78, 1905.
Silvestri E., L'opoterapia renale e la teoria delle nefrolisine. Il Policlinico, 9, 53, 1904.
Silvestri E. e Tosatti C., Degli effetti della capsulectomia in cavie e coniglie gravide. Soc. med. chir., Modena, 7 dec. 1908; Pathologica, 1909.
Silvestrini R., Sull' azione dell' estratto aquoso del lobo posteriore dell' ipofisi sulla pressione sanguinea e sul cuore. Rivista critica di clin. med., Nr. 28, 1905.
Silvestrini R. et Baduel A., Recherches pour préciser quelle est la partie active du lobe postérieur de l'hypophyse. Nouv. Icon. de la Salp., 13, 1900.
Silvestrini R. e Daddi G., Ricerche istologiche in un caso di morbo di Addison. Settimana med., LII, 1898.
Simmonds M., Über kompensatorische Hypertrophie der Nebenniere. V. A., 153, 1898, und M. m. W., 1898.
— Über Nebennierenblutungen. V. A., 170, p. 242–256, 1902.
— Über Nebennierenschrumpfungen bei Morbus Addisonii. Ibid., 172, 1903.
— Weitere Beobacht. üb. kompensator. Hypertrophie der Nebenniere. C. a. P., 13, 1902.
— Über Bronzediabetes und Pigmentzirrhose. B. k. W., 1909.
— Über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die Hoden. Fortschr. a. d. G. d. Röntgenstr., 14, 1909/10.
Simon Ch., Thyroïde laterale et glandule thyroïde chez les mammifères. Thèse de Nancy, 1896.
Simon J., A physiological essay on the thymus gland. London 1845.
Simonowitsch, Contr. à l'étude de l'action et d'emploi d'adrénaline. Thèse de St. Pétersb., 1903; Ref. J. d. P. P., 6, p. 564, 1904.
Singer H., Die Nebennieren und ihr wirksames Prinzip. Th. M., 1902.
Sinibaldi, Arch. d'anat. patholog. e sc. affin., fasc. II, 1906.
Sinn, Der Einfluß exper. Pankreasgangunterbind. auf d. Nahrungsresorption. Diss., Marburg 1907.
Sinnhuber F., Beziehung der Thymus zum Kalkstoffwechsel. Z. k. M., 54, 1904.
Sippel, Ein typisches Krankheitsbild von protrahiertem Chloroformtod. A. G., 88, 1908.
Skrobansky K., Über Immunisierung von Tieren mit Ovarien einer anderen Tierspezies. Russ. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., Januar 1904.
— Diskuss. zu Fraenkels Vortrag. C. G., 1904 und M. m. W., 1903.
Slade J. G., The physiological action of muscle extract. J. o. P., 35, 1907.
Slatineano, Recherches sur le sérum thyréotoxique. C. r. S. B., 57, II, p. 76, 1905.
Smallwood W. M., Adrenal tumors in the kidney of the frog. An. An., 26, 1905.
Smirnoff A., Struktur d. Nervenzellen im Sympathicus d. Amphib. A. m. A., 35, 1890.
Smith T., A case of „Thymic Death". Lancet, 1908.
Sobotta, Über die Bildung des Corpus luteum bei der Maus. A. m. A., 47.
— Über die Entstehung d. Corpus luteum d. Säugetiere. An. Hefte, 11, 1901.
Soca, Sur un cas de sommeil prolongé pendant sept mois par tumeur de l'hypophyse. Nouv. Icon. de la Salpêtrière, 13, p. 101, 1900.

Soddu L., Intorno agli effetti della estirpazione delle capsule surrenali nel cane. Sperimentale, 52; Ref. C. i. M., 20, 1899.
Soederlund G. und Backmann A., Studien über die Thymusinvolution. Die Altersveränderungen der Thymusdrüse beim Kaninchen. A. m. A., 73, 1909.
Sokoloff B., Über die Bauchspeicheldrüse in verschiedenen Phasen ihrer Tätigkeit. Diss., St. Petersburg 1883.
— Einfluß der Ovarialexstirpation auf Strukturveränderungen d. Uterus. A. G., 51.
Soldi T., Casi di osteomalacia guariti colla terapia adrenalinica. Pathologica, 1908.
Solger, Nebenniere. In Zuelzers Handb., 1894.
Soli U., Les testicules chez les animaux ayant subi l'ablation de thymus. P. m., 1907.
— Comment se comportent les testicules chez les animaux privés de thymus. A. i. B., 47, 1907.
— Influenza del timo sullo sviluppo scelettico. Soc. ital. di Patol. Modena, 1909.
Sollier et Chartier, L'opothérapie ovarienne et hypophysaires dans certains troubles mentaux. Congr. de Dijon, août 1908.
Sollmann T., The comparative physiologie activity of some commercial suprarenal preparations. J. A. m. s., 47, p. 792—793, 1906.
Sommer A. und Flörcken H., Über die Funktion der Thymus. Sitzungsber. d. phys. med. Ges. z. Würzburg, H. 3/4, 1908.
Souza-Leite, De l'acromégalie. Thèse de Paris, 1890.
Soulié A., Sur les premiers stades du développement de la capsule surrénale chez quelques mammifères. C. r. de l'Assoc. des Anatomistes, IVe session. Montpellier, 1902.
— Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les vertébrés supérieurs. Journ. de l'anat. et phys. Thèse de Paris, 1903.
— Sur le développement de la substance médullaire de la capsule surrénale chez quelques mammifères. C. r. de l'Assoc. des Anat., 5 sess., p. 63. Liège 1903.
Soulié et Verdun P., Sur les premiers stades du développ. de la thyroïde. C. r. S. B., 1897 und J. A. P., 33, 1897.
Soupault, Maladie de Basedow. Bull. de la Soc. d'Anat., p. 592, 1897.
Souques et Morel, Traitement de l'hémoptysie par l'adrénaline. Soc. des hôp., 1902.
Spillmann L. et Hoche L., Maladie d'Addison à dénouement rapide. A. gén. de méd., II, p 2369, 1903.
Spina A., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Rückenmarksdurchtrennungen auf den Kreislauf des Gehirns. W. k. W., 1897.
— Beitr. zur Lehre von der Erektion und Ejakulation. W. m. Bl., 1897.
— Exp. Beitr. z. Kenntn. der Hyperämie des Gehirns. Ibid., 1898.
— Exp. Unters. über die Bildung d. Liquor cerebrospinalis. P. A., 76 u. 80, 1899/1900.
Spineanu, Thèse de Boucarest, 1899; zit. nach Vitzou.
Spitta W., Über Morphiumdiabetes. Z. e. P., 5, p. 94, 1908.
Spitzer, Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. P. A., 60, 1896.
Srdinko O., Über Bau und Entwicklung der Nebennieren des Frosches (böhmisch). Sitzungsb. d. böhm. Kaiser-Franz-Joseph-Akad. in Prag, 2. Kl., Nr. 12, 1898.
— Beiträge zur Kenntnis über die Entwicklung der Nebennieren bei den Amphibien (böhmisch). Ibid., Nr. 32, 1900.
— Bau und Entwicklung der Nebennieren bei Anuren. An. An., 18, p. 500—508, 1900.
— Beiträge zur Kenntnis der Nebenniere der Knochenfische. Über Bau und Entwicklung der Stanniusschen Körperchen der Lophobranchier. A. m. A., 66, p. 773—802, 1903.
— Beitrag zur vergleichenden Anatomie und Embryologie der Nebenniere, 1903.
— Über die Blutzirkulation in der Nebenniere der Wirbeltiere. I—IV. Sitzungsb. der böhmischen Kaiser-Franz-Joseph-Akad. Prag (böhmisch), Nr. 12, 16, 28, 1905.
— Über die Kreislaufbahnen in der Nebenniere des Menschen und deren Beziehungen zu gewissen Affektionen dieser Drüse. Ibid., 1905; Ref. Schmidts Jahrb., 291, p. 33.
— Beitrag zur Sinusoidenfrage (böhmisch), 1905.
— Eine sichere Methode zur Differenzierung der Rinden- und Markelemente in der Nebenniere, besonders bei Säugetieren und Menschen. An. An., 26, 1905.

Srdinko O., Über d. Entwicklung d. Nebenniere bei d. Lophobronchien (böhmisch). 1907.
Ssaweljew, Über den Einfluß der subkutanen Adrenalininjektion auf das Blut und über Adrenalinimmunität. Ref. B. C., III, Nr. 326, 1904.
Ssobolew L. W., Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. V. A., 168; Diss. St. Petersburg, 1901.
— Über die Struktur der Bauchspeicheldrüse. C. a. P., 16 1902.
— Über die Struma der Langerhansschen Inseln. V. A., 177, Suppl. 1904.
— Zur Lehre über die Entwicklung von Paraphysis und Epiphysis bei den Schlangen. A. m. A., 70, p. 318, 1907.
Stabel H., Vers. m. Thyrojodin u. Thyraden an thyreoidektom. Hunden. B. k. W., 1897.
Stachini, Rivista sperimentale di Freniatria, 29 und Rev. Neur., 1903.
Stadelmann, Über das Vorkommen von Gallensäuren, Hippursäure und Benzoesäure in den Nebennieren. Z. p. Ch., 18, p. 380, 1893.
— Zur Lehre von der Akromegalie. Z. k. M., 55, 1904.
Stamatiade A., Beiträge zum Studium der Läsionen der Nebennieren bei verschiedenen Krankheiten. Diss., Bukarest 1907; Ref. C. i. M., p. 764, 1907.
Stangl E., Zur Histologie des Pankreas. W. k. W., 1901; V. 6. d. p. G., 1902.
— Tumor der chromaffinen Nebenorgane d. Sympathicus (Zuckerkandl). W. k. W., 1902.
— Zur Pathologie der Nebenorgane des Sympathicus. V. G. d. N. Ä. Karlsbad 1902.
Stargart, Nekrosen nach Suprarenininjektionen. Klin. Monatsbl. f. Augenh., 1906.
Starling E. H., On the mode of action of lymphagogues. J. o. P., 17, 1894.
— On the physiological factors involved in causation of dropsy. Lancet, 1894.
— The chemical correlation of the functions of the body. Lancet, August 1905.
— Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. V. d. N. Ä., Stuttgart 1906.
— Physiology of Digestion. London 1906.
Starling and Lane Claypon, Hormon der Brustdrüse. P. R. S., 77, 1905.
State, La forme douloureuse de l'acromégalie. Thèse de Paris, 1900.
Statkewitsch, Über Veränderungen des Muskel- und Drüsengewebes sowie der Herzganglien beim Hungern. A. P. P., 33, 1894.
Stauber A., Über das embryonale Auftreten diastatischer Fermente. P. A., 114, p. 619.
Stäubli, Zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. D. A. k. M., 93, 1908.
Stecksén A., Befund von Adenomknötchen an Nebennieren und von akzessorischen Nebennieren bei Erwachsenen. Arb. a. d. path. Inst., Tübingen, III, 1901.
Stefani A., Azione del vago sugli scambi e sulla temperatura interna. A. d. F., 1908.
Steffeck, Menstruation und Ovulation. Jahresb. f. Geb. u. Gyn., 9, 1905.
Stegmann, Die Behandlung der Struma mit Röntgenstrahlen. M. m. W., 1905.
Stein, Zur Kenntnis des Morbus Basedowii. Ibid., 1905.
Steinach E., Z. vergl. Physiol. d. männl. Geschlechtsorgane. P. A., 56, 1894.
Steinach E. und Kahn R. W., Echte Kontraktilität und motorische Innervation der Blutkapillaren. P. A., 97, p. 105, 1903.
Steinlein M., Über den Einfluß d. Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen. A. k. Ch., 60, 1896.
Steinschneider, Adrenalin bei Gebärmutterblutungen. M. m. W., 1905.
Stépanoff, Le corps thyroïde et les défenses naturelles. C. r. S. B., 66, 1909.
Stern, Innere Sekretion der Niere. Trav. de labor. de phys. de Genève, 1901—1902.
Sternberg, Akromegalie. Nothnagels Handb., 7, 1897.
Sterri, Intorno alla struttura dell' ipofisi nei vertebrati. Padova 1904.
Stieda, Untersuchungen über die Entwicklung der Gl. thymus, Thyreoidea u. Carotica. Leipzig 1881.
— Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beitr., 7, 1890.
Stilling H., Zur Anatomie der Nebennieren. V. A., 109, p. 324—346, 1887.
— Über die kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. V. A., 118, 1889.
— Note sur l'hypertrophie compensatrice des capsules surrénales. Rev. méd., T. 9, p. 459—461, 1888.

Stilling H., Quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison. Ibid., 10, 189.
— Du ganglion intercarotidien. Recueil inaugural. Lausanne 1892.
— Zur Anatomie der Nebenniere. II. Mitt. A. m. A., 52, p. 176—195, 1898.
— Die chromophilen Zellen und Körperchen des Sympathicus. An. An., 15, 1899.
— Einige Fragen als Antwort auf die Erwiderung von A. Kohn. A. m. A., 53, 1899.
— Die Entwicklung transplantierter Gewebsteile. V. d. p. G., 1903.
— Über das Ergebnis der Transplantation von Nebennierengeweben. Zieglers Beitr., 37, p. 480—484, 1905.
— Versuche über Transplantation. III. Mitt. Über den Bau und die Transplantation des Epoophoron. Zieglers Beitr., 43, p. 263, 1908.
Stina Nadéjda, Des fonctions de la thyreoïde. Lausanne 1900.
Stöhr Ph., Lehrbuch der Histologie. Jena, 9. Auflage, 1901.
— Über die Thymus. S. d. phil. Ges. Würzburg, 8. Juni 1905.
— Über die Natur der Thymuselemente. An. Hefte, 95, 1906.
Stöltzner, Behandlung der Rachitis mit Nebennierensubstanz. J. K., 51, 1900.
— Histologische Untersuchung der Knochen von 9 mit Nebennierensubstanz behandelten rachitischen Kindern. Ibid., 53, III, 5 und 6, 1901.
— Pathologie und Therapie der Rachitis. Berlin 1904.
— Die Kindertetanie eine Calciumvergiftung. J. K., 63, p. 661, 1906.
— Nebennieren und Rachitis. M. K., 1908.
— Menstruatio praecox. M. K., 1908.
Stöltzner und Salge, Vorkommen von eigentümlichen Krystallen in den Knochen von mit Nebennierensubstanz behandelten rachitischen Kindern. B. k. W., 1900.
Stoerk O., Über Protagon. W. k. W., 1906 und S. W. A., 115, 1906.
— Üb. Chromreaktion v. Gl. coccygea u. Bezieh. z. N. sympathicus. A. m. A., 69, 1907.
— Beiträge zur normalen Histologie der Nebennierenrinde. I. Gibt es eine Lumenbildung an den Rindenzellenverbänden? B. k. W., Nr. 16, 1908.
— II. Über adenomartige Bildungen in der Nebennierenrinde. Ibid., Nr. 19, 1908.
— Zur Histogenese der Grawitzschen Nierengeschwülste. Zieglers Beitr., 43, 1908.
Stoerk O. und Haberer H. v., Beitrag zur Morphologie des Nebennierenmarkes. A. m. A., 72, p. 481—496, 1908.
— Über das anatomische Verhalten intrarenal eingepflanzten Nebennierengewebes. A. k. Cb., 87, 4, 1908.
Stoklasa J., Alkoholgärung im Tierorganismus. P. A., 101; dort zahlr. Arb. v. Stoklasa und seinen Schülern.
Stolz, Über Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzkatechin. B. d. ch. G., 37, 1904.
— Synthese der wirksamen Substanz der Nebennieren, synthetisches Suprarenin. V. d. N. Ä. Stuttgart, 1906; Pharm. Zeitg., Nr. 80, 1906.
Stookey L. B. and Vera-Gardner, On the pharmacology of the iodides. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 5, p. 122—123.
— Relation of the thyroids to autolysis. Ibid., 5, p. 120.
Stookey L. B., On the physiology of the thyroids. Ibid., 5, p. 121.
Stradiotti G., Di un tentativo di cura del Morbo Flajani-Basedow mediante un siero tireotossico. Riv. crit. clin. med., Nr. 7, 1907.
— Paragangliprecipitine e siero ipotensivo. Acc. med. fis. fiorent., 1905.
Strassmann, Beitrag zur Lehre von der Ovulation, Menstruation und Kastration. A. G., 52, 134.
— Handb. d. Geburtsh. v. Winckel, 1, 1903.
Straub H., Akuter Morbus Addisonii nach doppelseitiger Nebennierenthrombose. D. A. k. M., 97, H. 1 u. 2.
Straub W., Mechanismus der Adrenalinwirkung und die mögliche Bedeutung der Substanz für den Kreislauf. M. m. W., 1907.
— Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. M. m. W., 1909.
Strauss H., Neurogene und thyreogene Glykosurie. D. m. W., 1897.
— Die chronischen Nierenentzündungen. Berlin 1902.

Strauss H., Untersuchungen über den Wassergehalt des Blutes bei Herz- und Nierenwassersucht. Z. k. M., 60, 1906.
Sträussler, Zur Symptomatologie u. Anatomie d. Hypophysengangsgeschwülste. Arb. d. psych. Klinik, Prag 1907.
Strehl und Weiss, Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. P. A., 86, p. 107, 1901.
Stricker S., Handbuch der Lehre von den Geweben. Leipzig 1871.
— Vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien 1883.
Stricker S. und Spina A., Untersuchungen über die mechanischen Leistungen der acinösen Drüsen. S. W. A., 80, 1879.
Strümpell v., Akromegalie und Diabetes. D. Z. N., 11, 1897.
Studnička F. K., Die Parietalorgane. Lehrb. d. vergl. Anat., Jena 1905.
Stütz L., Über den Einfluß von Körperarbeit und Überwärmung auf die Zuckerassimilationsgrenze eines gesunden Menschen. Diss., Jena 1908.
Stüve, Unters. über den respiratorischen Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung. Frankfurt a. M., 1896.
Stumme E., Ein Fall von Basedow mit Tuberkulose einer Glandula parathyreoidea. Z. Ch., 90, p. 265, 1907.
— Akromegalie und Hypophyse. A. k. Ch., 87, 1908.
Sturli, Gefäßveränderungen n. Injektionen von Methylaminobrenzkatechin. M. m. W., 1905.
Stursberg, Ein Beitrag zur Addisonschen Krankheit. M. m. W., 1907.
Stybr J., Deux cas de carcinome primitif des glandes surrénales non-suivis de la maladie d'Addison. Arch. Bohém. de Méd., IV, p. 100, 1890.
Sudeck P., Über die Struktur der Nierenadenome. V. A., 133, p. 405—449, 1893.
— Zur Lehre von den aberrierten Nebennierengeschwülsten. Ibid., 136, 1894.
Sultan G., Beiträge zur Involution der Thymus. V A., 144, 1896.
— Zur Histologie der transplantierten Schilddrüse. C. a. P., 9, 1898.
— Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsenfunktion. A. k. Ch., 63.
Sunner A., Sur l'action inhibitoire du sang urémique sur la sécrétion urinaire. C. r. S. B., Bd. 58, p. 775.
— Sur le pouvoir antitoxique des reins. J. d. P. P., VII, p. 935, 1905.
Supino, Sur la physio-pathologie des capsules surrénales. A. i. B., 18, 1893.
— Sulla fisio-patologia delle capsule surrenali. Rif. med., Sept. 1892.
Sury K. v., Über die fragl. Bez. der sogenannten Mors thymica zu den plötzlichen Todesfällen im Kindesalter. Viertelj. f. ger. Med., 36, 1908.
Sutherland, The differential diagnosis of Mongolism and Cretinism. Lancet, 1900.
Suzuki, Chromaffiner Tumor des Nebennierenmarkes. B. k. W., 1908.
Svehla K., Exp. Unters. üb. d. Einwirk. des Thymussaftes a. d. Kreislauf. W. m. Bl., 1896.
— Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der inneren Sekretion der Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren von Embryonen und Kindern. A. e. P., 43, 1900.
Symington J., Über Thyreoidea, Gl. parathyreoideae und Thymus beim Faultier. A. A. Suppl., 1897.
Szurek St., Die Lehre von Alexander Poehl und die mit seinen Präparaten erzielten Erfolge. W. k. W., 1908.
Szymonowicz L., Über die Erscheinungen nach der Nebennierenexstirpation bei Hunden und über die Wirkung der Nebennierenextrakte. Anz. d. Krak. Akad., 1895.
— Die Nebennieren vom Standpunkte der Morphologie und Physiologie (polnisch). Krakau 1895.
— Die Funktion der Nebenniere. P. A., 64, p. 97—164, 1896.

Taddei D., Contr. allo studio del cosidetto ipernefroma del rene. Rif. med., 1909.
Takamine J., The isolation of the active principe of the suprarenal gland. J. o. P., 27, p. XXIX, 1901; A. J. P., 73, 1901.
Talbot E., Cases of haemorrhages into the suprarenal capsules. St. Barth. Hosp. Rep., 1900.
Tambach, Zur Chemie des Jods in der Schilddrüse. Z. B., 36, 549, 1898.
Tambroni e Lambranzi, Una varietà di mixoedema frusto. Riv. di pat. nerv., 1899.

Tamburini C., Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie. C. f. Nervenh. u. Psych., 1894.
— Contributo allo pathogenesi dell' acromegalia. Riv. sperim. di fren., Vol. XX, 1894.
Tandler J., Untersuchungen an Skopzen. W. k. W., 1908.
— Über den Einfluß der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äußere Erscheinung des Menschen. W. k. W., 1910.
— Einfluß der Geschlechtsdrüsen auf die Geweihbildung bei Renntieren. Anz. d. Wien. Akad., 1910.
Tandler J. und Grosz S., Einfluß der Kastration auf den Organismus. W. k. W., 1907.
— I. Mitteilung: Beschreibung eines Eunuchenskelett. A. E. M., 27, 1909.
— II. Mitteilung: Die Skopzen. Ibid., 30, 1910.
— III. Mitteilung: Die Eunuchoide. Ibid., 29, 1910.
Tanturri, Osteomalakie, geheilt mit den Adrenalineinspritzungen. C. G., 1907.
Tarabini L. und Massaglia A., La paratiroidina Vassale contro il tremore senile. Gaz. Osp. e clin., Nr. 149, 1908.
Taramasio P., Etude toxicologique de l'adrénalin. Rev. méd. Suisse rom., 22, 1902.
Tarantini, Contributo allo studio delle alterazioni aortiche prodotte della paraganglina. Il policlinico, 13, p. 321, Juli 1906.
Tarchanow, Über einige physiologische Wirkungen des Adrenalins auf Tiere. Russki Wratsch, Nr. 47, 1902; Ref. B. C., I, p. 369, 1903.
Targett J. H., Accessory adrenal bodies in the broad ligaments. Trans. obst. Soc., 39, 1898.
Targhetta, Etude sur le thymus. A. i. B., 30, 1898/99; Thèse, Paris 1902.
Taruffi C., Sulla struttura delle capsule soprarenali. Boll. d. scienc. med. Bologna, 1866.
— Della Microsomia. Riv. clin. di Bologna, 1878.
— Hermaphroditismus und Zeugungsfähigkeit. Übersetzt von Teuscher. Berlin 1903.
Tarulli, Sur les effets de l'exstirpation du thymus. A. i. B., 37.
Tarulli L. e Lomonaco D., Ricerche sper. sul timo. Boll. della R. Accad. Med. di Roma, p. 311, 1898.
Tassini R., Effetti terapeutici della paraganglina Vassale. Gazz. Osp. e Clin., 1908.
Tauret C., Sur l'ergotinine. Journ. de Pharm. et de chim., Bd. 24, p. 397.
Tauszk und Vas, Beitr. z. Stoffwechsel bei Akromegalie. Pest. med.-chir. Presse, 1899.
Tebb Ch., The cholesterins of the brain. J. o. P., 34, 1906.
Tedeschi B., Contr. à la pathogénie du goitre exophtalmique. Rev. Neur., p. 683, 1902.
— Ancora sulla Patogenesi del gozzo esoftalmico. Autoref. B. C., I, p. 631, 1903.
Teissier J., A propos l'hypertension artérielle. S. m., 1904.
— Arteriosclérose et atheromasie. Paris 1908.
Teissier et Fraenkel, Effets phys. des inj. souscont. d'extrait rénal. A. d. P., 1898.
Teissier et Thaon L., La pression artérielle dans la scarlatine de l'adulte. J. d. P. P., 15 mai 1908, p. 481.
Teissier et Thevenot, Antagonisme de la choline et de l'adrén. C. r. S. B., 64, p. 425.
Tescione, Modific. istolog. della gland. tiroide in seguito all' ablazione dell' ovaie. Arch. ital. d. Ginec., 1907.
Thaon P., Note sur la sécrétion de l'hypophyse et ses vaisseaux évacuateurs. C. r. S. B., 62, avr. 1907.
— Toxicité des extraits de prostate; leur action sur la compression artérielle et de rythme cardiaque. C. r. S. B., 63, p. 111, 1907.
— Contribution à l'étude des glandes à sécretion interne: L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies. Thèse de Paris, 1907.
Theoari A. und Babes A., Über ein gastrotoxisches Serum, mit einem Studium des Chemismus des Magens und der von diesem Gastrotoxin veranlaßten histologischen Veränderungen. C. f. B., 38, H. 6; 39, H. 1 u. 2.
Thevenot, Athérom aortique expérimentale. Paris 1907.
Thibierge, Maladie d'Addison chez un nègre arabe. Gaz. des Hôpit. 1899.
— Radiographie dans un cas d'infantilisme myxœdémateux. Ibid., 10 févr. 1899.
Thiele-Nehring, Untersuch. des respir. Gaswechsels unter dem Einfluß von Thyreoidea-präparaten. Z. k. M., 30, 1896.

Thiemich, Anatomische Untersuchungen der Glandulae parathyreoideae bei der Tetanie der Kinder. Monatsschr. f. Kinderhk., 5, p. 165, 1906.
— Entwicklung eklamptischer Säuglinge in der späteren Kindheit. J. B., 1906.
Thienger, Einige Beobachtungen über Moebius' Thyreoidin. M. m. W., 1905.
Thies, Der Gebrauch des Adrenalins zur Unterstützung der Lokalanästhesie. Diss., Leipzig 1903.
— Wird die Giftigkeit des Cocains durch Kombination mit Adrenalin herabgesetzt? Z. Ch., 74, p. 434, 1904.
Thiroloix, Diabète pancréatique. Bull. de la Soc. anat., 62, 1891.
— Fonction des capsules surrénales. Soc. anat., p. 207, 1892; C. a. P., 5, p. 87.
— Procédé d'ablation sur le chien des capsules surrénales, ectopie de ces organes. Mercredi médic., p. 557, 1892.
— Données exp. p. servir éclairer la pathogénie du Diabète sucré. Gaz. Hôp., 1894.
Thoinot et Diamare, Etude sur le pancréas diabétique. A. m. e., 19, 1907.
Thom, Unters. über d. norm. u. patholog. Hypophysis cerebri. A. m. A., 57, 1901.
Thompson, Die physiologische Wirkung der Protamine und ihrer Spaltungsprodukte Z. ph. Ch., 29, 1900.
Thompson G., Atrophy of the parathyroid glandules in primary infantile atrophy. A. J. m. s., oct. 1907.
Thompson and Harris, Path. Histology of the Parathyroid Glands etc. Journ. of med. Res., Boston 1908.
— A Study of Addison's disease and of the adrenals. Ibid., Oct. 1893.
Thompson and Johnson, Note on the effect of pituitary feeding. J. o. P., 33, 1905.
Thompson und Leighton, The results of chronic Parathyroiditis in the Dog. Ibid., 1908.
Thorel, Zur Frage der Erweichungscysten in den Geschwülsten der Nebenniere. Festschr. d. Nürnberger ärztl. Vereins, 1902.
Thumin L., Geschlechtscharaktere und Nebenniere in Korrelation. B. k. W., 1909.
— Beziehungen zwischen Hypophysis und Eierstöcken. Ibid., 1909.
Tiberti N., Über die Sekretionserscheinungen in den Nebennieren der Amphibien. Zieglers Beitr., 36, p. 161, 1904.
— Intorno alla estirpazione totale del duodeno. Lo Sperimentale, 62, 479, 1908.
— Intorno-al modo di comportarsi dell' isola del Langerhans in seguito alla ligatura del condotto pancreatico. A. i. B., 51, 1908.
— Intorno alla rigenerazione del pancreas. Arch. d. Fisiol., 5, 1908.
— Ulteriori ricerche sperim. int. all' isole di Langerhans. Sperim., 62, 1908.
Tiberti N. e Franchetti A., Sugli effetti della estirpazione parziale e totale del pancreas ne cani. Sperimentale, 62, 81—118, 1908.
Tigerstedt R. und Bergmann, Niere und Kreislauf. S. A., 8, 1898.
Tillé, L'opothérapie ovarienne dans la maladie de Basedow. Thèse, Paris 1899.
Tilney F., Un cas de myasthénie grave pseudoparalytique avec adénome du corps pituitaire. Neurograph. Newyork, Vol. I, 20 mars 1907.
Timofeew S., Zur Frage von der Pathogenese der nephritischen Ödeme. A. P. P., 60, 1909.
Tito, Morbo maculoso Werlhof curato con injez. ipoderm. d' adrenalina. Gazz. d. osped., 1904.
Tizzoni, Physiologie et pathologie des capsules surrénales. A. i. B., 5, 1884.
— Ric. sper. int. alla fisiopat. di corpo tiroide. Gazz. osped., 1885.
— Sur physiologie pathologiques des corps surrénales. C. r. A., p. 832, 1886.
— Ablations des capsules surrénales chez le chien. A. i. B., 10, p. 372—378, 1888.
— Über die Wirkungen der Exstirpation der Nebennieren auf Kaninchen. Zieglers Beitr., 5, p. 3—100, 1889.
Tizzoni und Centanni, Sugli effetti remoti della tiroidectomia nel cane. Arch. scienc. med., 14, 1890.
Todaro, Sur l'épiphyse et l'hypophyse des Ascidiae. Arch. de Biol., 1881.
Togami, Experimentelle Untersuchung über den Einfluß einiger Nahrungs- und Genußmittel auf die Pankreassekretion. Z. physik.-diät. Th., XII, p. 403, 1908.

Tomaszewski und Wilenko, Beitrag zur Kenntnis der antagonistischen Wirkungen des Adrenalins und der Lymphagoga. B. k. W., 1908.
Topolanski, Zur Frage des chromaffinen Systems. W. k. W., 1907.
Toretta, Les glandules parathyroidiennes chez les mammifères. Ann. malad. de l'oreille. Ref. C. Ch., 1902.
Toropoff D. J., Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gefäßsystems bei intravenöser Injektion von Adrenalin. Diss., Petersburg 1907; Bph. C., III.
Torri, L'ipofisi nelle infezioni. Pisa 1904.
Torrini U. L., Ricerche sperimentali sulla modificazioni istologiche delle ghiandole surrenali in seguito ad alcuni interventi operatorii sul rene. Lo Sperim., 63, p. 79—98, 1909.
Toujan G. S. P., Recherches expérimentales sur l'adrénaline. Son dosage, sa formation, son origine, sa destruction. Thèse de Toulouse, 1905.
Tournade, Etudes sur le modifications du testicule consécutives à l'interruption du canal déférent. Thèse de Lyon, 1903/04.
Tourneux F., L'organe de Rosenmueller (Epoophore) et le parovarium (Paroophore) chez les mammifères. J. A. P., 24, 1886.
— Hermaphroditisme de la glande génital chez la taupe femelle adulte et localisation des cellules interstitielles. Ass. des Anat., VI. session. Toulouse 1904.
Tourneux F. und Herrmann, Sur l'évolut. histologique du thymus. C. r. S. B., 1887.
Tourneux et Soulié, Sur les premiers devel. d. l. pituitaire ch. l'homme. Ibid., 1898.
Tourneux F. et Verdun P., Sur le développ. de la thyr., du thym. et de gl. parathyr. J. A. P., p. 305, 1897.
Trachtenberg, Über experimentelle heteroplastische Knorpelbildung in der Aorta bei Tieren. Charkower med. Journ., Nr. 5, 1906, Ref. Bph. C., II.
Traina, Ric. sperim. sul sistema nervoso degli animali tireoprivi. Policlinico, 1898.
— Sulle modificazioni delle paratiroidi del cane in diversi stati morbosi sperimentali. Lo Speriment., H. 1—2, 1908.
Tramonti E., Contr. clinique à l'étude de l'acromégalie. Il Policlinico, 1906.
Tranchini, Ricambio materiale in Acromegalia. Boll. scienc. med., Bologna 1905.
Tranjen, Das Altern als abwendbare Krankheit. Halle a. S. 1908.
Trautmann A., Anatomie und Histologie der Hypophysis cerebri. A. m. A., 74, 1909.
Trebitzsch H., Über eine ungewöhnliche Form der Hautpigmentierung beim Morbus Addisonii. Z. k. M., 32, Suppl.-H., p. 163, 1897.
Treupel, Stoffwechselversuche bei Myxödem. M. m. W., p. 885.
Trerotoli A., Sull' azione dell' estratto acquoso del lobo posteriore dell' ipofisi nei cardiaci e nei nefritici. Riv. crit. clin. med., 8, 1907.
Trewithick E. G., Addison's disease; treatment with suprarenal extract. Lancet, 1900.
Triepcke O., Über Blutcysten in Nebennierenstrumen. Diss., Greifswald 1901.
Trinci Giulio, Cellule cromaffine e „Mastzellen" nella regione cardiaca dei mammiferi. R. Accad. delle Scienze dell' Istituto di Bologna, 26 maggio 1907.
Trivas, L'adrénaline en otorhinolaryngologie. Thèse de Bordeaux, 1892; C. r. S. B., 1903.
Trousseau, Maladie d'Addison. Bull. de l'acad. de méd., séance du 26 août 1855.
Tschassownikoff J., Üb. d. histol. Veränderg. d. Bauchspeicheldrüse nach Unterbindung des Ausführungsganges. A. m. A., 67, 1906.
Tscheboksaroff, Sur les nerfs sécréteurs des surrénales. Russki Wratsch., VIII, 873, 27 juin 1909; Ref. J. d. P. P., 11, p. 962.
Tscherniachovski E., Gibt es einen Duodenaldiabetes? Z. B., 53, 1907.
Tscherwentzoff, Des altérations des capsules surrénales dans la peste bubonique. Arch. de Scienc. biol., 12, St. Pétersbourg 1906.
Tschirkoff, Blutveränderungen bei der Addisonschen Krankheit. Z. k. M., 19, 1891.
Tschuewsky J. A. Über den Blutstrom in der Schilddrüse. P. A. 97. 1903.
Tsuboi H., Experimentelle Studie über die Urämie. M. med. Fak. Tokio, VII, 1907.
Tuffier, Le capsule adipeux du rein. Revue de Chirurgie, 1890.
Tuffier et Lejars, Les veines de la capsule adipeux du rein. A. d. P., 1892.
Tunicliffe, Über die Wirkung des Piperidins auf den Kreislauf. C. P., 10, p. 777, 1896.

Turner F. Ch., Spindle cell sarcoma of pineal body containing glandular and carcinomatous structures. Transact. of the path. society of London, 36, p. 27, 1885.
— A case of Addison's disease in which the bloodpressure was taken two days before death. Lancet, 10. June 1899.
Turró R. und Suñer A., Inkonstantes Auftreten von Glykosurie nach Totalexstirpation des Pankreas. C. f. Phys. d. Stoffw., 1909.
— Der Mechanismus der natürlichen Immunität. C. f. B., 39.

Uhthoff, Ein Beitrag zu den Sehstörungen bei Zwergwuchs und Riesenwuchs, respektive Akromegalie. B. k. W., 1897.
Ulrich A., Anatomische Untersuchungen über ganz und partiell verlagerte und akzessorische Nebennieren und über die Frage der von den Nebennieren ausgehenden Geschwülste. Ziegl. Beitr., 18, Diss., Zürich 1895.
Umber F., Über die wirksamen Substanzen der Nebennieren. Th. G., August 1902.
Underhill F. P., Certain aspects of experimental diabetes. J. B. Ch., I, p. 113.
Underhill and Closson O. E., The mechanism of salt glycosuria. A. J. P., 15, 1906.
— Adrenalin Glycosuria and the Influence of Adrenalin upon Nitrogenous Metabolism. Ibid., 17, 1907.
— The influence of subcutaneous injections of dextrose upon nitrogenous metabolism. J. B. Ch., II, 1906.
Underhill and Hilditsch W. W., Certain aspects of carbohydrate metabolism in relation of the complete removal of the thyroids and partial parathyroidectomy. A. J. P., 25, Oct. 1909.
Underhill and Kleiner, Further experiments on the mechanism of salt glycosuria. J. B. Ch., IV, p. 395, 1908.
Underhill and Saiki T., The influence of complete thyroidectomy and thyroid feeding upon certain phases of intermediany metabolism. Ibid., V, p. 225, Oct. 1908.
Urechia C. J., Action de l'extrait hypophysaire en injections intrapéritonéales. C. r. S. B., 65, p. 278, 1908.
Uspenski, Organotherapie. St. Petersburg 1896 (russisch).

Vahlen E., Pankreas und intermediärer Stoffwechsel. C. P., 22, Nr. 7, 1908.
— Über die Einwirkung bisher unbekannter Bestandteile des Pankreas auf den Zuckerabbau. I. Mitt. Z. ph. Ch., 50, p. 194, 1909.
Valenti A., Del ricambio materiale nello gravidanza e nell' allattamento. Arch. Farmacol., VII, H. 8 u. 9.
Valenti G., Sulla sviluppo delle capsule surrenale nel pollo ed in accuni mammiferi. Atti d. Soc. Tosc. X, Pisa 1889 u. Accad. med. chir. di Perugia 1894.
— Sulla origine e sul significato dell' ipofisi. Ibid., 1895.
— Sopra la piega faringea. Monit. zool. Ital., 9, 1898.
Valentin F., Der Einfluß letaler Verbrennungen auf das histologische Bild der Schilddrüse. V. A. 191, p. 42.
La Valette A. v. St. George, Zwitterbildung beim Wassermolch. A. m. A. 45, 1895.
Valude et Duclos, Effets de l'adrénaline en instillations longtemps prolongées. Ann. Ocul. Paris, 138, p. 115, 1907.
Vamossy Z. v. und Vas B., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jodothyrins. M. m. W., 1897.
Vanni E. e Manzini, Sulla parte che spessa al rene nella patog. dell' uremia. Gazz. degli osped., 16 dec. 1893.
Vanori L., Sugli effetti dell' estirpaz. del pancreas. A. ital. clin. med., 33, 1894.
Vaquez H., Hypertension artérielle et ses conséquences au cours de l'intoxication saturnine aiguë de l'éclampsie et de l'urémie. Sem. méd., 1904.
Vaquez et Aubertin, Cœur de Traube et hyperplasie médullaire des surrénales. C. r. S. B., 62, 967, 1907.
Varaldo F., Capsule surrenali aberrenti nell' ovajo. Arch. d'ostetr. e ginec., XI, 1905.

Variot et Bezançon, Indépendance de la spermatogenèse et de la sécrétion testiculaire proprement dite. Bullet. de la Soc. d'Anthropologie de Paris, sér. 4, T. III, 1892.
— Influence de la sécrétion testiculaire sur le développement organique. Indépendance de cette fonction et de la spermatogenèse dans certains cas. Gaz. méd., 1892.
Vas, Über das Chromatin in den sympathischen Ganglienzellen. A. m. A., 40.
Vassale G., Ricerche microscopiche e sperimentali sull' alterazioni del pancreas consecutive alla legatura del dutto di Wirsung. Reggio Emilia, 1889—1891.
— Ulteriori esper. int. alla gland. tiroide. Riv. sper. fren., 1892.
— Tetanie provoquée par l'allaitement chez une chienne partiellement parathyréoïdectomisée. A. i. B., 30, p. 49, 1897.
— Funzione paratiroidea e funzione tiroidea. Riv. sperim. di fren., 27, 1901.
— L'hypophyse dans le myxœdème et dans l'acromégalie. Ibid., 38, 1902.
— Physiopathologie de l'appareil des capsules surrénales. A. i. B., 43, p. 256, 1905.
— Le traitement de l'éclampsie gravidique par la parathyroïdine et considérations sur la physiopathologie des glandes parathyroïdes. A. i. B., 43, p. 256, 1905.
— Schwangerschaftseklampsie und Insuffizienz der Parathyroiddrüse. M. m. W., 1906.
Vassale et Donaggie, Les altérations de la moëlle épin. chez les chiens opérés d'exstirp. des gl. parathyroïdiennes. A. i. B., 27, 1897.
Vassale G. et Generali, Sur les effets de l'exstirpation des glandes parathyroïdes. A. i. B., 25, p. 459, 26, p. 61, 1896 und 33, 1906.
— Sopra le ghiandoli paratiroidee dell' uomo. Rif. med., 2, p. 631, 1897.
— Ulteriori ricerche intorno alle ghiandole paratiroidee. Ibid., 3, p. 77, 1897.
— Intorno agli effetti dell' estirpazione delle ghiandole paratiroidee. Ibid., 1, p. 800, 1897.
— L'alimentazione tiroidea contro gli effetti dell' estirpazione delle ghiandole paratiroidee. Ibid., 2, p. 235, 1897.
Vassale et Rossi, Sur la spleno-thyroïdectomie chez le chien. A. i. B.. 21, 1893.
Vassale et Sacchi, Sur la destruction de la glande pituitaire. Ibid., 1893.
— Sulla distruzione della glandola pituitaria. Riv. sperm. di fren., 18, 1892 u. 20, 1894.
Vassale G. et Zanfrognini, Sur l'exportation de la substance medullaire des capsules surrénales. A. i. B., 38, p. 175, 1902 u. Rif. med., 1902.
Vecchi de, Über experimentelle Tuberkulose der Nebennieren. C. a. P., 12, 1901.
— Wirkung einiger Organextrakte bei den akuten Infektionsprozessen. C. f. B., 35, p. 577 u. 708.
Vedova Dalla, Per la funzione dell' ipofisi. Bull. Acc. med. Roma, 29, 1903 u. 1904.
— Ein Fall von Hypernephrom der Leber. V. A., 177, 1904.
Veiel Th., Pruritus cutaneus bei Erkrankung der Niere und Nebenniere. A. Derm. Syph., 80, 1906.
Veit D., Verschleppung der Chorionzotten. Wiesbaden 1905.
Velde van de, Über den Zusammenhang zwischen Ovarialfunktion, Wellenbewegung und Menstrualblutung. Jena 1905.
Velich A., Über die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf. W. m. Bl., Nr. 15—21, 1896 und Allg. W. m. Ztg., 1897.
— Über die Folgen der einseitigen Exstirpation der Nebenniere. W. k. R., 1897.
— Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung des Piperidins und des Nebennierenextraktes auf den Kreislauf. W. k. R., 1898.
— Über die Einwirkung der örtlichen Applikation des Nebennierenextrakts auf die Blutgefäße der Haut des Menschen. W. m. Bl., 1897.
— Beitrag zum Experimentalstudium von Nebennieren. V. A., 184, 1906.
Velits D. v., Über Adrenalinwirkung bei Osteomalakie. C. G., 31, 29, p. 929, 1907.
Vellesen, Morbus Basedowii mit bes. Berücksichtigung der Pathogenese. Z. k. M., 1899.
Verdun, Sur les glandes satellites de la thyroïde dans les mammifères. Thèse, Toulouse 1897.
— Dérivés branchiaux chez les vertebrés supérieurs. Toulouse 1898.
Verebély J. v., Beitr. zur Schilddrüsenzirkulation. M. G. M. C., 17, 1907.
— Beitr. zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen. V. A., 187, 192.
Vernon, Intercellular Enzymes. London 1908.

Verstraeten, L'acromégalie. Rev. d. Méd., p. 377 u. 493, 1889.
Vertra e Angiolella, Manicomio moderno, Nr. 1—2, 1899.
Verworn, Allgemeine Physiologie. 4. Aufl., Jena 1903.
— Zur Analyse der dyspnoischen Vagusreizung. A. P., p. 65, 1903.
Vialleton, Anat. des caps. surrénales. Montpellier méd., 1898.
Vicolini, Cura del prolasso rettale con la paraganglina. Gaz. d. osped., 1906.
Vidal e Boidin, Adénomes des capsules surrénales avec athérome généralisé et hypertension artérielle. Soc. méd. des hôpit., séance du 21 juillet 1905; Sem. méd., p. 356, 1905.
Vidal, Roy et Froin, Un cas d'acromégalie sans hypertrophie etc. Rev. de Méd., 1906.
Vidal et Sutier, Atrophie congénitale complète des testicules. Absence d'infantilisme et de féminisme. Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux, 20 mai 1902.
Vigliani R., Contr. allo studio delle funzione del pancreas. Lo Sperim., 1905.
Vigoureux et Delmas, Infantilisme. Bull. de la Soc. anat., p. 686, 1906.
Vignes, L'Adrénaline en ophtalmologie. Presse méd., 10 may 1902.
Villemin, Sur la régénération de la glande séminale après destruction par les rayon X. C. r. S. B., p. 1077, 1905.
— Sur le rôle du corps jaune ovarien chez la femme et la lapine. Ibid., 64, p. 363, 1908.
— Sur les rapports du corps jaune avec la menstruation et le rut. Ibid., p. 444.
— L'ovulation est-elle spontanée chez la lapine. Ibid., p. 662.
— Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne de l'ovaire. Thèse de Lyon, 28 janv. 1908.
Vincent S., The suprarenal capsules in the lower vertebrates. Proc. of the Birmingham nat. hist. and phil. Soc., Vol. 10, p. 1—26, 1896.
— The physiology of the suprarenal bodies. Birmingham med. rev. 1896.
— The suprarenal gland. Br. m. J., 1896.
— Contribution to the comparative anatomy and histology of the suprarenal capsules. The suprarenal bodies in the fishes and their relation to the so called head-kidney, Trans, zool. Soc., Vol. 14, Part. 3, p. 44—84, 1895, erschienen 1897.
— The comparative physiology of the suprarenal capsules. P. R. S., 61, p. 64—77, 1897.
— On the general effects of the extracts of the suprarenal capsules. J. o. P., 22, p. 111—120, 1897.
— The effects of subcutaneous injections of extracts of suprarenal capsules. J. o. P., 21, 1897.
— On the morphology and physiology of the suprarenal capsules in fishes. An. An., 13, p. 39—48, 1897.
— The effects of Exstirpation of the Suprarenal Bodies of the Eel. P. R. S., 62, 1898.
— The nature of the suprarenal bodies of the Eel and the effect of its removal. J. o. P., 22, p. 48, 1898.
— On the suprarenal and the lymphatic tissue of Teleostean fishes. An. An., 14, p. 151—152, 1898.
— The comparative histology of the suprarenal gland. I. M., 15, 1898.
— Addison's Disease and the functions of the suprarenal capsules. Birmingh. med. rev., 1898.
— Further observations upon the comparative physiologie of the suprarenal capsules. P. R. S., 64, 1899.
— The carotid gland of mammalia ant its relation to the suprarenal capsule, with some remarks upon internal secretion and the phylogeny of the latter organ. An. An., 18, p. 69—76, 1900.
— A discussion of some points in connection with the suprarenal glands, cortical and medullary. J. A. P., 38, p. 34—48, 1903.
— On the results of exstirpation of the thymus gland. J. o. P., 30, 1904.
— Internal secretion and the Ductless Gland. Lancet, I, 348, p. 1198, 1906.
— The Ductless glands. Science Progress, Nr. 11, Jan. 1909.
— Innere Sekretion u. Drüsen ohne Ausführungsgang. Zusammenfass. Ref., E. P., IX, 1910.

Vincent S. and Cramer W., The nature of the physiologically active substances in extracts of nervous tissues and blood, with some remarks on the methods of testing for choline. J. o. P., 30, p. 143—154, 1904.
Vincent S. and Harrison, Spleen and lymphatic glands. J. o. A. a. P., 31, 1887.
Vincent S. and Jolly W. A., Fonction of thyroid and parathyroid glands. Ibid., 32.
Vincent S. and Sheen, The effects of intravascular injections of extraits of animal tissues. Ibid., 29, 1903.
Vincent S. and Thompson F. D., On the relation betw. the islets of Langerhans and the zymogenous tubules of the Pancreas. I. M., 24, 1907.
Virchow R., Die Bronzekrankheit in Canstatts Jahresber., 1856—1858.
— Zur Chemie der Nebennieren. V. A., 12, 1857.
— Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin, p. 747, 1862.
— Die krankhaften Geschwülste, 3 Bde., Berlin 1867.
— Fötale Rachitis, Kretinismus und Zwergwuchs. V. A., 94, 1883.
— Zur Frage der Kropfkachexie. Ibid., 144, 1896.
Visentini A., Zur Frage der Duodenalglykosurie. M. K., 1908.
— Sulla questione dell glicosuria duodenale. Il Morgagni, Nr. 8, 1908.
— Über das Verhalten des Pankreas nach Unterbindung und Durchschneidung seiner Ausführungsgänge. A. A. P., 1908. Suppl.
— Über die anatomische und funktionelle Wiederherstellung der unterbundenen und durchschnittenen Pankreasausführungsgänge. V. A., 195, 1909.
Vitry G. et Girand G., Lésions histologiques du corps thyroïde des tuberculeux, leur rapports avec la teneur en iode. C. r. S. B., 65, p. 404—406, 1908.
Vitzou, Recherches expér. sur la sécretion interne des reins. J. d. P. P., 1901.
Vivier, Sur l'infantilisme. Thèse Paris, 1897.
Voena G., Azione sulle capsule suprarenali di alcune particolari sostanze introdotte nell' organismo con injezioni ipodermiche. Bibliogr. Ital., II, 92; Ref. V. H., II, 1893.
Vogt, Über Mongoloidentypus der Idiotie. Jahresvers. d. d. Ver. f. Psych. in München 1906.
Voigt B., Über Anwendung und Wirkung des Adrenalins. M. m. W., 1904.
Voinov, Rôle probable de la glande interstitielle. C. r. S. B., 57, p. 414, 1905.
— Glande interstitielle et spermatoxines. Ibid., p. 688.
Voit Fr., Stoffwechseluntersuchungen am Hund mit frischer Schilddrüse und Jodothyrin. Z. B., 35, 1897.
Vollbracht F., Ein Fall von Morbus Addisonii nach vorausgegangener Purpura haemorrhagica mit einer Stoffwechseluntersuchung. W. k. W., 1899.
Vollbracht und Panzer Th., Aufklärung zu voriger Mitteilung. Ibid., Nr. 34.
Vos de J. et Kochmann, De la rapidité avec laquelle la principe actif des caps. surrén. disparait du sang. A. intern. Pharmacod., 14, p. 81, 1905.
Vosburgh and Richard, An experimental study of the sugar content and extravascular coagulation of the blood after administration of Adrenalin. A. J. P., 9, 1903.
Vulpian, Note sur quelques réactions propre à la substance des capsules surrénales. C. r. A., XLIII, p. 663—665. Paris, 29 sept. 1856.
— Note sur quelques réaction propres au tissu des capsules surrénales chez les reptiles. Ibid., p. 223, 1856.
— Leçons sur l'appareil vasomoteur. T. II, p. 38, 1875.
Vulpian A. et Cloez S., Note sur l'existence des acides hippuriques et choleriques dans les capsules surrénales des animaux herbivores. C. r. A., XLV, 7 sept. 1857.

Wagner v. Jauregg J., Über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. W. m. Bl., Nr. 25, p. 771, 1884.
— Weitere Versuche über Exstirpation der Schilddrüse. Ibid., Nr. 30, p. 931.
— Über endemischen und sporadischen Kretinismus und dessen Behandlung. W. k. W., 1900.
— Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz. Ibid., 1904.
— Über marinen Kretinismus. Ibid., 1906.

Wagner v. Jauregg, Zweiter Bericht über die Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz. Ibid., p. 33, 1907.
Wahncau, Zur Kasuistik des Morbus Addisonii und der akzessorischen Nebennieren. Jb. der Hamb. Staatskrank., Jg. I, p. 158, 1889.
Walbaum, Unters. über die Epithelkörperchen beim Kaninchen. M. G. M. C., 12, 1903.
Waldeyer W., Die Rückbildung der Thymus. Ber. d. preuß. Akad., 1890.
— Die Entwicklung der Carcinome. V. A., 55, 1872.
— Über Bindegewebszellen. A. m. A., 11, 1875.
Wallart J., Chem. Unters. über den Luteingehalt des gelben Körpers während der Gravidität. B. G. G., XIV, Nr. 1.
— Untersuchungen über die interstitielle Eierstockdrüse beim Menschen. A. G., 81, 271.
— Über das Verhalten der interstitiellen Eierstockdrüse bei Osteomalakie. Z. G. G., LXI, p. 581.
Wallmann, H., Über das akzidentelle Vorkommen physiologischer Gewebe. Zeitschr. d. Ges. Ärzte, Wien 1859.
Walter und Dixon, Pharmacology, Adrenalinwirkung. p. 425, 1906.
Warda, Über Akromegalie. D. Z. N., 19, p. 358. 1901.
Warrington W. B., Exophtalmic Goitre. Liverpool Med. Chir. Journ., 1908.
Wassertrilling, Die funktionelle u. klinische Bedeutung der Epithelkörperchen. W. m. W., p. 1439, 1908.
Waterman N., Einige Bemerkungen zur Frage: Arteriosklerose nach Adrenalininjektionen. V. A., 191, p. 202—208, 1908.
— Über den Nachweis von Nebennierenprodukten im Blut und Harn. P. A., 128, 1909.
— Über einige Versuche mit Rechtssuprarenin. Z. ph. Ch., 63, p. 290, 1909.
Waterman N. und Boddaert R. J., Über den Nachweis von Nebennierenprodukten im Blut und Harn. D. m. W., 18. Juni 1908.
Waterman N. und Smit H. J., Nebenniere und Sympathicus. P. A., 124, p. 198, 1908.
Watson Ch., Influence of a meat-diet on the thyroid and parathyroids. J. o. P., 32, 1905.
— The influence of meat-diet on the thyroid-gland in the second generation of meat fed rats. J. o. P., 34, 1906.
Wersiloff, Ein Fall von Akromegalie. Ges. d. Neurol. u. Irrenärzte zu Moskau. 6. Okt. 1900; Ref. N. C., 21, p. 35, 1902.
Weber F. P., Symmetrical adenomata or nodular hyperplasia of the suprarenal glands and extreme sclerosis of the aorta and coronary arteries. Transact. of path. Soc., 57, p. 3. London 1906.
Weber H., Über Anästhesie durch Adrenalin. V. 21. C. M., 1904.
Weber L., Über die Behandlung des M. Addisonii mit Tuberkulin. B. k. W., 1891.
Weber M., Über einen Fall von Hermaphroditismus bei Fringrilla coelebs. Zool. Anz., 13, p. 508, 1890.
Webster W., Choline in animal tissues and fluids. Biochem. Journ., IV, Nr. 3—4, 1909.
Weichardt, Zur placentaren Theorie der Eklampsieätiologie. A. G., 87, 1909.
Weichselbaum, Diskussion z. Vortr. Erdheims. W. k. W., 1906.
Weichselbaum und Kyrle, Über das Verhalten d. Langerhansschen Inseln d. menschlichen Pankreas im fötalen und postfötalen Leben. A. m. A., 74, 1909.
Weichselbaum und Stangl, Z. Kennt. d. feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. W. k. W., 1901.
— Weitere histolog. Unters. . . . Ibid., 1902.
Weigandt W., Der heutige Stand der Lehre vom Kretinismus. Halle 1903/4.
Weigert C., Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. V. A., 65, p. 212, 1875.
— Hemicephalie und Aplasie der Nebennieren. Ibid., 100, p. 176—179, 1885.
— Nachtrag zur Mitteilung . . . . . Ibid., 103, p. 204, 1886.
Weil M., Über Adrenalin bei Asthma. D. m. W., 1903.
Weil E. et Boyé, Action différente des lobes hypophysaire sur la coagulation du sang chez l'homme et le lapin. C. r. S. B., 67, p. 192 et 428, 1909.
Weil E. et Mouriquand G., Ichthyose et corps thyroïde. Press. méd., 1909.

Weiland, Über d. Einfl. ermüd. Muskelarb. auf d. Blutzuckergehalt. D. A. k. M., 92, 1908.
Weiler J., Die Bildungsanomalien der Nebenniere und deren pathologische Bedeutung. Diss., Kiel 1885.
Weintraud, Pankreasdiabetes der Vögel. A. P. P., 34, 1894.
Weiss B., Zur Kenntnis der von versprengten Nebennierenkeimen ausgehenden Geschwülste. Zieglers Beiträge, 24, p. 34—55, 1898.
Weiss F., Über den Jodgehalt von Schilddrüsen in Schlesien. M. m. W., 1897.
Weiss N., Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Tetanie. W. m. W., p. 683, 1883.
— Über Tetanie. Volkmanns Samml. klin. Vortr., 7. Serie, Nr. 189, p. 1696, 1880.
Weiss O. and Harris J., Die Zerstörung des Adrenalins im lebenden Tier. P. A., 103, p. 510.
Weissmann und Reismann, Die Veränderg. d. weibl. Sexualorg. n. Exstirpation d. Geschlechtsdrüsen. Jahresb. f. Geb. u. Gyn., 6, 1890.
Weldon W. F. R., On the head keadney of Bdellostoma with a suggestion as to the origin of the suprarenal bodies. Quart. Journ. Micr. Soc., 24, p. 171—183, 1884.
— On the suprarenal bodies of Vertebrates. Ibid., 25, p. 137—150, 1885.
Welecki, Bull. intern. Acad. Cracovie, p. 768, 1907.
Wells H. G. and Benson R. L., Studies on calcification and ossification. J. o. M., Res. XVII, p. 15, 1907.
Welsh R., On the parathyroid glands of the cat. J. o. P. B., 5, p. 202, 1898.
— Concerning the parathyroid glands. J. o. A. a. P., 32 (12), 1898.
— Influence de l'extrait de rate sur la digestion pancréatique. A. i. Ph., VII, p. 247, 1908.
Wendel, Zur Chirurgie der Nebennierengeschwülste. A. k. Ch., 73, 1904.
Wenckebach K. F., Zur Entwicklungsgeschichte der Knochenfische. A. m. A., 28, 1886.
Wernecke Th. K., Zur Wirkung des Thyreotoxin auf das Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenhk., 1908.
Wersiloff, Ein Fall von Akromegalie. Ref. N. C., 1902.
Wertheimer E., De l'action sur le lait du suc pancréatique sécrété sans l'influence de la pilocarpine. C. r. S. B., 64, H. 10, 1908.
Wertheimer et Battez, Sur le mécanisme de la piqûre diabétique. Ibid., Bd. 66, p. 1059, 1909.
Wertheimer et Dubois, Des effets antagonistes de l'atropin et de la physostigmine sur la sécrétion pancréatique. C. r. S. B., 56, p. 195, 1904.
Wertheimer et Lepage, Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestion grêle et sur les propriétés réflexes des ganglions du sympathique. Ibid., 51, p. 1146, 1899.
— De l'action du chloral sur la sécrétion pancréatique. Ibid., 52, p. 668, 1900.
Wessely K., Zur Wirkung des Adrenalins auf Pupille und Augendruck. Vortr. in der Berl. ophth. Ges., 1903 und Zeitschr. f. Aug., 13, 1905.
— Zur Wirkung des Adrenalins auf das enukleierte Froschauge und die isolierte Warmblüteriris. D. m. W., 1909.
Westenhoeffer, Ein bemerkenswerter Fall von rapid verlaufener Addisonscher Krankheit. Militärärztl. Ztschr., Nr. 2, 1901.
Westphal, Weitere Beiträge zur Lehre von der Tetanie. B. k. W., 1901.
Weymeersch A., Lésions du thymus obtenues à la suite d'injections d'un sérum thymotoxique. Bull. d. l. soc. de sc. méd. et nat. Bruxelles, p. 206, 1908.
Whijhe J. W. van, Über die Mesodermsegmente des Rumpfes und die Entwicklung des Exkretionssystems bei den Selachiern. A. m. A., 33, p. 461—516, 1889.
White C. P., On the So-Called Fatty Degeneration of the Adrenals. J. o. P. B., 1908.
White W. H., On Adisson's Disease. Practitioner, 82, 1909.
Whitehead R. H., The histogenesis of the adrenal in the pig. A. J. A., 2, 1903.
Whitney J., Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. Z. k. M., 65, p. 476, 1908.
Wiedersheim R., Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere auf Grundlage der Entwicklungsgeschichte. 2. Aufl. Jena 1886.

Wiedersheim R., Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Urogenitalapparates der Krokodile und Schildkröten. A. m. A., 36, 1890; An. An., 5, 1890.
Wiechowski W., Über exper. Beeinfl. d. Kontraktionszust. d. Gefäße im Schädelinnern. A. P P., 52, 1905.
Wiefel A., Über Adenome der Nieren. Diss., Bonn 1883.
Wiener H., Über den Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. A. P. P., 61, 1909.
Wiesel J., Akzessorische Nebennieren im Bereiche des Nebenhodens. W. k. W., 1898.
— Über akzessorische Nebennieren am Nebenhoden beim Menschen und über Kompensationshypertrophie dieser Organe bei der Ratte. S. W. A., 108, 1899.
— Über Kompensationshypertrophie der akzessorischen Nebennieren bei der Ratte. C. P., 12, p. 780—783, 1899.
— Über die Entwicklung der Nebenniere des Schweines, insbesondere der Marksubstanz. Anat. Hefte, XVI, H. 1, p. 117—150, 1900.
— Zur Entwicklung der menschlichen Nebenniere. C. P., 15, p. 614—615, 1902.
— Beiträge zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebenniere. Anat. Hefte, 63, XIX, 3, p. 481—522, 1902.
— Chromaffine Zellen in Gefäßwänden. C. P., 16, 1903.
— Zur pathologischen Anatomie der Addisonschen Krankheit. Zeitschr. f. Heilk., 24 p. 257—281, 1903.
— Zur Pathologie des chromaffinen Systems. V. A., 176, p. 103—114, 1904.
— Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. Iv. Karakascheff. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. Zieglers Beitr., 37, p. 169, 1904.
— Bemerkungen zu der Arbeit H. Küsters „Über Gliome der Nebennieren". V. A., 180, p. 553, 1905.
— Über Befunde am chromaffinen System bei Hitzschlag. Ibid., 183, p. 163, 1906.
— Über Erkrankungen der Koronararterien im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten. W. k. W., 1906.
— Chromaffines Gewebe im Herzen. W. k. W., 1906.
— Renale Herzhypertrophie und chromaffines System. Mitt. d. Ges. f. inn. Med., Wien 1907.
— Der heutige Stand d. Lehre v. d. Arteriosklerose. Wien 1909.
Wiggers C. J., Of the action of Adrenalin on the cerebral Vessels. A. J. P., 14, 1905.
— The innervation of coronary vessels. Ibid., 24, 1909.
Wijhe W. van, Über die Mesodermsegmente des Rumpfes und die Entwicklung des Exkretionssystems bei Selachiern. A. m. A., 33, 1889.
Wilcox R. W., Thymic opotherapy. Bost. med. and Surg. Journ., 13. Aug. 1908.
Wildt A., Beitrag zur mikroskopischen Anatomie der Speicheldrüsen. Diss., Bonn 1894.
Wilenko G. G., Zur Kenntnis der Glutarsäurewirkung auf den Phloridzindiabetes. D. m. W., 1908.
Wilks S., Addison's disease and Leucoderma. Lancet, 28. July 1900.
Willrich E., Sklerodermie in Verbindung mit Morbus Addisonii. Diss., Göttingen 1892.
Windaus, Die Entgiftung der Saponine durch Cholesterin. B. d. ch. G., 32, 1909.
Winter, Über Wirkungen des Nebennierenextrakts auf das durch große Chloroformdosen vergiftete Säugetierherz. W. k. W., 1905.
Winternitz N. C., Tuberculosis of the parathyroid gland. Bull. John Hopk., 20, 1909.
Wirth Karl, Tetanie bei Phosphorvergiftung. W. k. W., 1908.
Withington Ch. F., Addison's disease with and without adrenal tuberculosis. Amer. Med. News, 24. Sept. 1904.
Witzel O., Die Technik der Pankreasexstirpation beim Hunde. P. A., 106.
Wölfler A., Über die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse mit Rücksicht auf die Entwicklung der Kröpfe. Berlin 1880.
— Über die Entwicklung und den Bau des Kropfes. A. k. Ch., 29.
— Die chirurgische Behandlung des Kropfes. Berlin 1887 und III. Teil, 1891.
Wolf, Zur Histologie der Hypophysis des normalen und pathologischen Gehirns. V. p.-m. G. Würzburg, N. F., 31, p. 233, 1898.

Wolownik B., Experimentelle Untersuchungen über das Adrenalin. V. A., 180, p. 225, 1905.
Wooley, Adrenal tumors. Amer. Journ. Med. scienc., 125, p. 33, 1903.
Wormser E., Experimentelle Beiträge zur Schilddrüsenfrage. P. A., 67, 505, 1897.
— Adrenalincocain in der Geburtshilfe. Schw. Korr.-Bl., Nr. 23, 1904.
Wray, Treatment of post operative shock by pituitary extract. Br. med. J., 1905.
Wright and Joslin, Degeneration of the islands of Langerhans in the diabetes mellitus. J. med. research 6, 1901.
Wurmbrand Gf., Histol. Unters. an drei oper. Fällen v. Akromegalie mit Hypophysentumor. Ziegl. B., 47, 1909.
Wurtz, Maladie d'Addison. Manuel de méd. de Debove et Achard.
Wybauw, Contribution à l'étude des capsules surrénales dans les maladies infectieuses expérimentales. Bruxelles 1897.
Wyss R. v., Beitr. z. Entwickl. d. Skeletts von Kretinen. Diss., Bern 1899.

Yanase J., Über Epithelkörperbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit der Kinder. W. k. W., 39, 1907; J. K., 67, Ergänzungsh., p. 57—122.
Yates J. L., Notes on the experimental Production of specific Cytolysins for the adrenal, thyreoid and parathyreoid glands of dogs. Univ. Penns., Med. Bull., 16, 1903.
Yoneway und Oertel, Bemerk. z. Pathologie der Zuckerharnruhr. V. A., 171, p. 547.
Young F. A. and Lehmann J. E., Internal secretion of the suprarenals. Experiments with the blood stream from the suprarenal glands of the dog. J. o. P., 37, 1908.
Yukawa, Klinisch experimentelle Untersuchungen der Adrenalinwirkung auf die Magendrüsen. A. V., XIV, 166, 1908.

Zahradnicky F., Medulläre Anästhesie kombiniert mit Adrenalin und Suprarenin. Lékařské rozhledy, XIII, 1, 1905; Ref. Schmidts Jahrb., 289, p. 163, 1905.
Zak E., Über Hypophysistumoren. W. k. R., p. 165, 1904.
— Glykosurie bei Verätzung des Duodenums. W. k. W., 1908.
— Zur Kenntnis der Adrenalinmydriasis. V. 25, C. M., 1908.
— Exp. u. klin. Beobacht. über Störungen sympathischer Innervationen und intestinale Glykosurie. P. A., 132, 1910.
Zamboni, Sugli effetti della resezione dei nervi del pancreas. Rif. med., 1905.
Zander R., Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu den anderen Organen, speziell zum Gehirn. Zieglers Beitr., 7, p. 489—535, 1890.
— Über die Lage der Dimensionen des Chiasma opt. D. m. W., 1897.
Zandy, Peritonitisartiger Symptomenkomplex im Endstadium der Addisonschen Krankheit. Z. k. M., 38, 1899.
Zanetti G., Sur les paralysies des nouveaux-nés et sur la myotonie généralisée d'Oppenheim. Clinica Moderna, 1906.
Zanfrognini A., Insufficenza paratiroidea e gravidanza. Boll. Acc. Med. di Genova, 1905.
— Eclampsia e anomalia paratiroidea congenita. Istituto ostetr. Genova 1905.
— La paratiroidina Vassale nel trattamento dell' eclampsia puerperale. Clinica Ostetrica, anno 7, fasc. 9, 1905.
— Eine neue kolorimetrische Methode zur Adrenalinbestimmung. D. m. W., 1909.
Zappert, Histologische Nervenbefunde eines 1¹/₄ Jahre alten Kindes mit tetanischen Krämpfen. W. k. W., 1898.
Zeigan, Untersuch. über subdurale Injektion von Adrenalin und Kokain. Th. M., 1904.
Zesas D. G., Über d. physiol. Zusammenhang zw. Milz u. Schilddrüse. A. k. Ch., 31.
Ziegler K., Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektionen auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Zieglers Beitr., 38, 1, 1905.
Ziehen, Fall von Gigantismus. Ges. d. Char.-Ärzte, 28. Juni 1906.
Zielinska M., Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. V. A., 136, 1894.
Zietzschmann Otto, Ein Beitrag zum Studium der Folgen der Schilddrüsenexstirpation. Thyreoidektomie bei Ziegen. M. G. M. C., 19, 1908.

Ziino, Giorn. intern. di scienz. med., 3, 1880.
Zinner, A case of tumour of the pineal gland. The alienist and neurologist, XIII, 4, p. 470, 1892.
Zimmermann W., Über die Karotisdrüse von Rana esculenta. Diss., Berlin 1887.
Zivieri A., Sulla presenza di colina e potassio nel liquido cefalorachideo e nel sangue in alcune malattie mentali. Riv. it. di Neurop., Psich. ed Elettroterap., I, 1908.
Zöllner, Tumor der Schädelbasis, ausgehend v. d. Hypophyse. A. Psych., 44, 1908.
Zoth O., Zwei ergographische Versuchsreihen über die Wirkung orchitischen Extraktes. P. A., 62, 1896.
— Neue Versuche (Hantelversuche) über d. Wirkung orchitisch. Extraktes. Ibid., 69, 1898.
Zschech B., Versuche über die Entstehung von Hautalterationen und Glykosurie bei der subkutanen Anwendung der Nebennierenpräparate. Diss., Mai 1904.
Zuckerkandl E., Über Nebenorgane des Sympathicus im Retroperitonealraum des Menschen. An. An., Ergänzungsh. zu Bd. 19, p. 95—107, 1901.
— Die Entwicklung der Schilddrüse u. Thymus bei der Ratte. Anat. Hefte, 66, 1902.
— Über akzessorische Nebennieren bei Torpedo marmorat. An. Hefte, 31, H. 1, p. 219—232, 1906.
Zuelzer G., Zur Frage des Nebennierendiabetes. B. k. W., 1901.
— Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. V. 24. C. i. M., 1907.
— Über Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Z. e. P., V, 1908.
Zuelzer G., Dohrn M. und Mayer A., Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. D. m. W., 1908.
— Spezifische Anregung der Darmperistaltik durch intravenöse Injektion des Peristaltik-Hormons. B. k. W., 1908.
Zuntz L., Über den Einfluß der Ovarien auf den Stoffwechsel. I. Menstruation und Stoffwechsel. A. G., 78, 1906.
— Einfluß der Kastration auf den respiratorischen Stoffwechsel. Z. Ch., 95, 1908.
— Weibliche Geschlechtsorgane. Handb. d. Bioch., III, 1909.
Zunz E., A propos du mode d'action de la sécrétine pancréatique. A. i. P., VIII, 1909.
Zunz et Meyer, Sur les effets de ligature des canaux pancréat. chez le chien. Bull. Ac. méd., Bruxelles 1905.



Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien, III., Münzgasse 6.



